



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**RELACIÓN ENTRE LA DESATURACIÓN NOCTURNA Y EL TEST DE
LA MARCHA EN PACIENTES ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA**

TESIS DOCTORAL

ROSA MAR GÓMEZ PUNTER

MADRID 2015

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**RELACIÓN ENTRE LA DESATURACIÓN NOCTURNA Y EL TEST DE
LA MARCHA EN PACIENTES ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA
OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

ROSA MAR GÓMEZ PUNTER

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia

Médico Adjunto de Neumología

Hospital Universitario La Princesa

Dirección

Profesor Julio Ancochea Bermúdez

Doctora Rosa M^a Girón Moreno

DEDICATORIA

*A mi marido y a mi hijo,
por todo el tiempo y dedicación personal
que les ha robado este trabajo.*

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Rosa Girón, por su incondicional ayuda, en la realización de esta tesis y en tantos momentos. Por ser un ejemplo de energía inagotable, fuerza de voluntad y espíritu de trabajo, que transmite a diario.
- Al Dr. D. Julio Ancochea, por haber "apostado" por mí, por su apoyo y sus ilimitadas ganas de trabajar y seguir realizando proyectos.
- A Emma, porque más que una compañera, es una AMIGA, que siempre está ahí.
- A todos mis compañeros del Servicio de Neumología, por todo lo que me han enseñado en todos estos años, y lo mucho que nos queda por aprender juntos.
- A Pablo y Elena, por sacar tiempo entre pañal y pañal, para echarme una mano con la estadística.
- A mis padres y mi hermana, que como ellos dicen "yo de esas cosas no entiendo" pero siempre están a mí lado para apoyarme e ilusionados con cualquier cosa que haga.
- Por último, y no por ello menos importante, a los pacientes de fibrosis quística, sin cuya ayuda y colaboración desinteresada jamás se podría haber realizado este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE

	Páginas
INTRODUCCIÓN.....	5
I. Generalidades de la Fibrosis Quística.....	7
a. Gen CFTR.....	7
b. Epidemiología y Diagnóstico.....	13
c. Inflamación e infección.....	20
d. Clínica.....	22
e. Insuficiencia respiratoria y cor pulmonale.....	26
f. Tratamiento.....	27
II. Prueba de la marcha de los 6 minutos.....	33
III. Pulsioximetría nocturna.....	43
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	45
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	49
PACIENTES Y MÉTODOS.....	53
A. Metodología.....	55
B. Diseño.....	56
C. Procedimientos.....	57
1. Variables clínicas.....	57
2. Pruebas de imagen y situación clínica.....	61
3. Pruebas funcionales.....	66
4. Calidad de vida.....	67
5. Prueba de la marcha de los 6 minutos.....	69
6. Pulsioximetría nocturna.....	71
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	73
RESULTADOS.....	77
1. Características generales.....	79
2. Características radiológicas y funcionales.....	82

3. Calidad de vida según resultados del CFQ-R.....	84
4. Prueba de la marcha.....	86
5. Pulsioximetría nocturna.....	89
6. Relación entre la prueba de la marcha y la pulsioximetría nocturna.....	92
7. Relación entre la prueba de la marcha y los parámetros clínicos.....	94
8. Relación entre la pulsioximetría nocturna y los parámetros clínicos.....	100
DISCUSIÓN.....	107
A. Resultados principales.....	109
B. Discusión de los métodos.....	109
C. Discusión de los resultados.....	112
CONCLUSIONES.....	123
BIBLIOGRAFÍA.....	127
CLAVES DE LAS ABREVIATURAS.....	147
ÍNDICE DE FIGURAS.....	151
ÍNDICE DE TABLAS.....	155
ANEXOS.....	159
Anexo I: Cuestionario de calidad de vida CFQ-R.....	161
Anexo II: Aprobación del CEIC.....	166
Anexo III: Consentimiento informado a pacientes del estudio.....	167

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

I. Generalidades de la Fibrosis Quística

La Fibrosis Quística (FQ) es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la raza caucásica^(1,2), con una incidencia que varía según etnias y regiones, pero que en España se sitúa aproximadamente en 1/5.000 nacidos vivos⁽²⁾. Es una patología con una herencia autosómica recesiva, por lo que se calcula que entre un 4-5% de la raza blanca es portadora de la enfermedad. La FQ es una enfermedad compleja y progresiva que afecta a la secreción de las glándulas exocrinas a nivel de distintos órganos y sistemas, incluyendo el aparato respiratorio, digestivo, pancreático, hepático, renal y reproductor. Las alteraciones hidroelectrolíticas y de las mucoproteínas en estas glándulas ocasionan secreciones espesas y anómalas que producen obstrucción y favorecen la infección. La relación entre el genotipo y el fenotipo acontece en la afectación digestiva, no así en la pulmonar, por lo que se postula que influyen otros factores como “genes modificadores” y factores ambientales, así como la respuesta inmune del huésped frente a determinadas bacterias.

Gen CFTR:

El gen anormal que causa la FQ fue descubierto en 1989^(3,4), siendo el primer gen humano aislado sin conocerse la proteína para la que codificaba. Desde entonces los científicos han descrito más de 1.900 mutaciones en dicho gen, siendo la más común en la población española la mutación F508del, en la que falta un aminoácido (fenilalanina) en la posición 508.

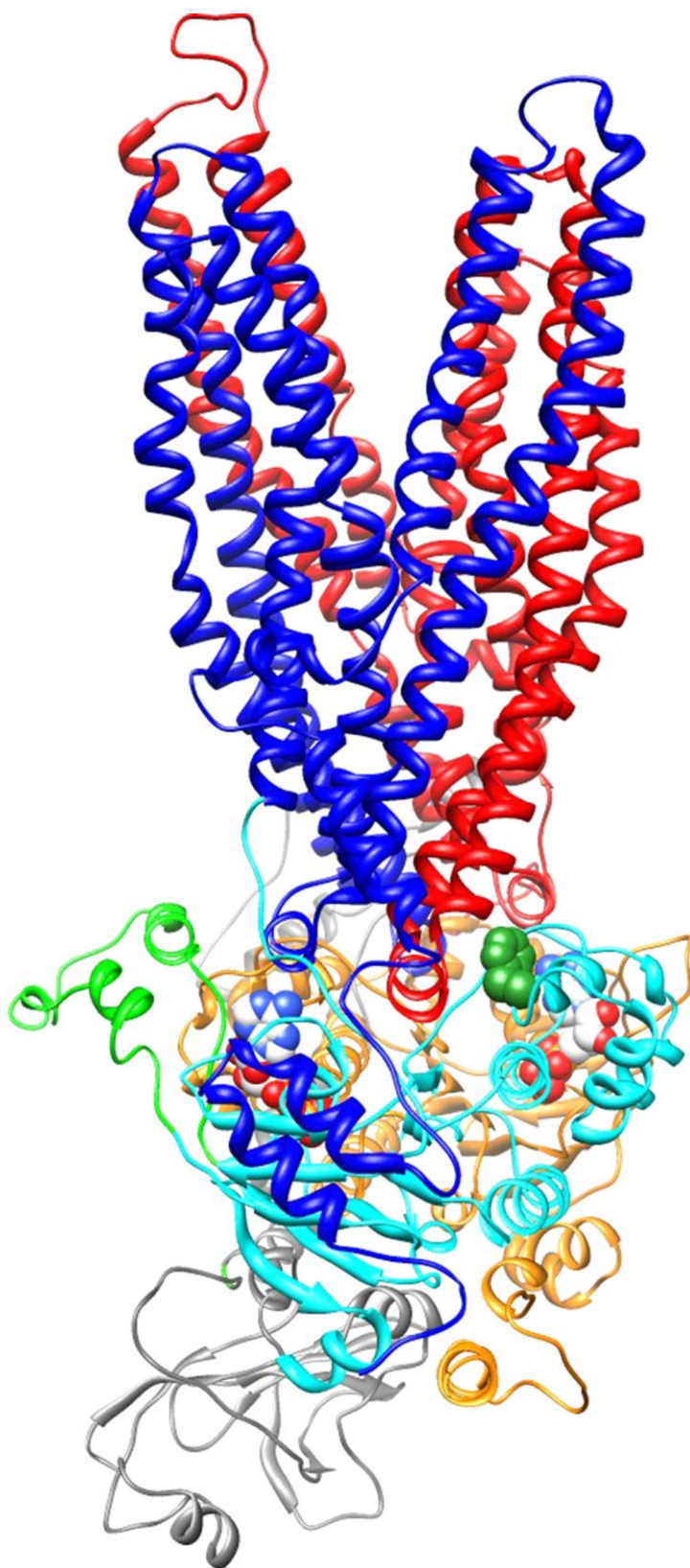


Figura 1: Modelo molecular del canal de cloro del CFTR. Modificado de referencia 4.

El defecto genético de la FQ se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 y, en condiciones normales, este gen codifica una proteína denominada proteína reguladora del transporte iónico (CFTR, por sus siglas en inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que funciona como un canal de cloro y participa en la liberación de adenosina trifosfato y en la regulación de otros canales de transporte de iones^(5,6).

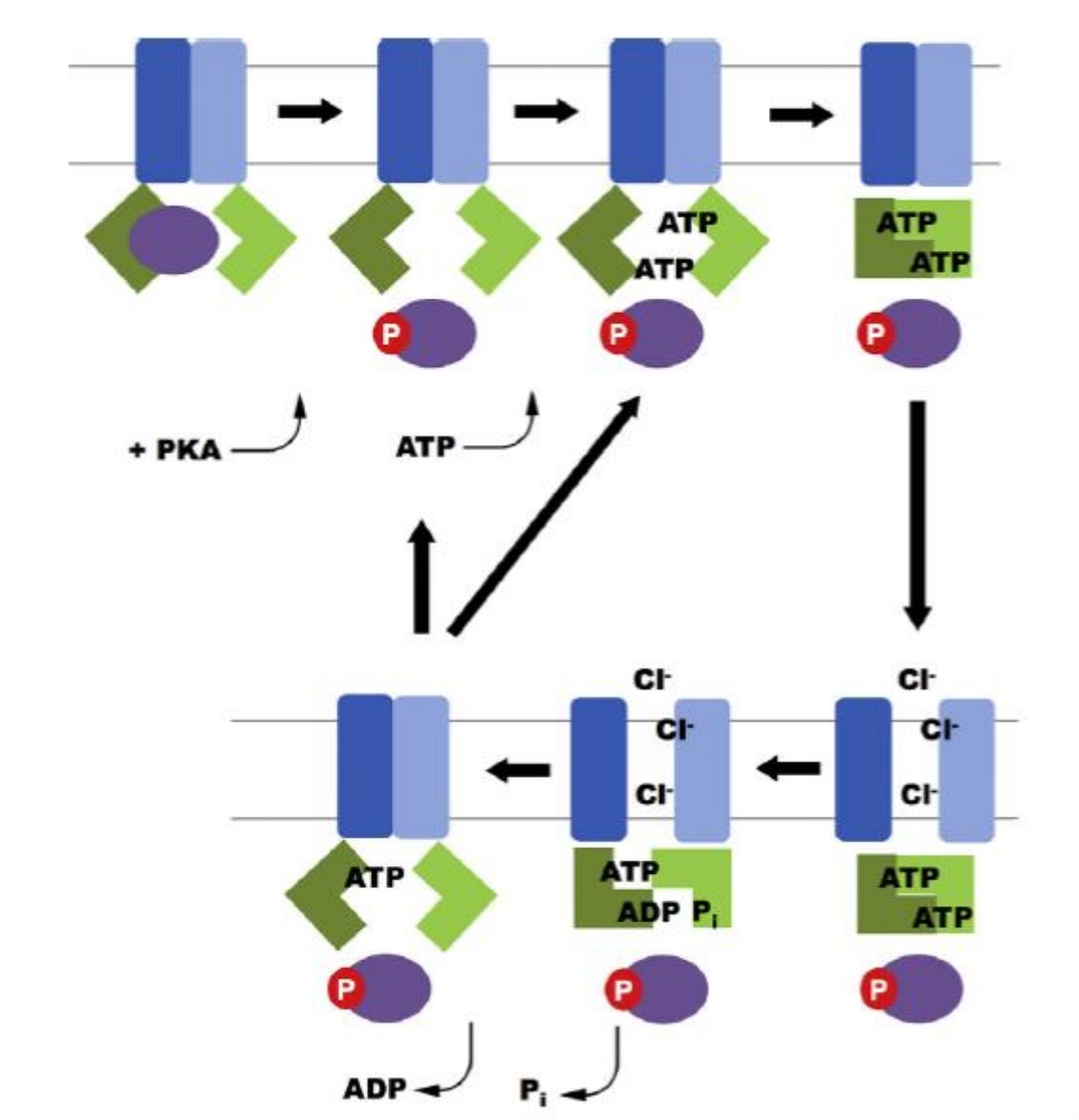


Figura 2: Esquema del mecanismo molecular del CFTR. Modificado de referencia 5. ADP: Adenosindifosfato; ATP: Adenosintrifosfato. PKA: fosfokinasa. Cl⁻: Cloro; P: Fósforo.

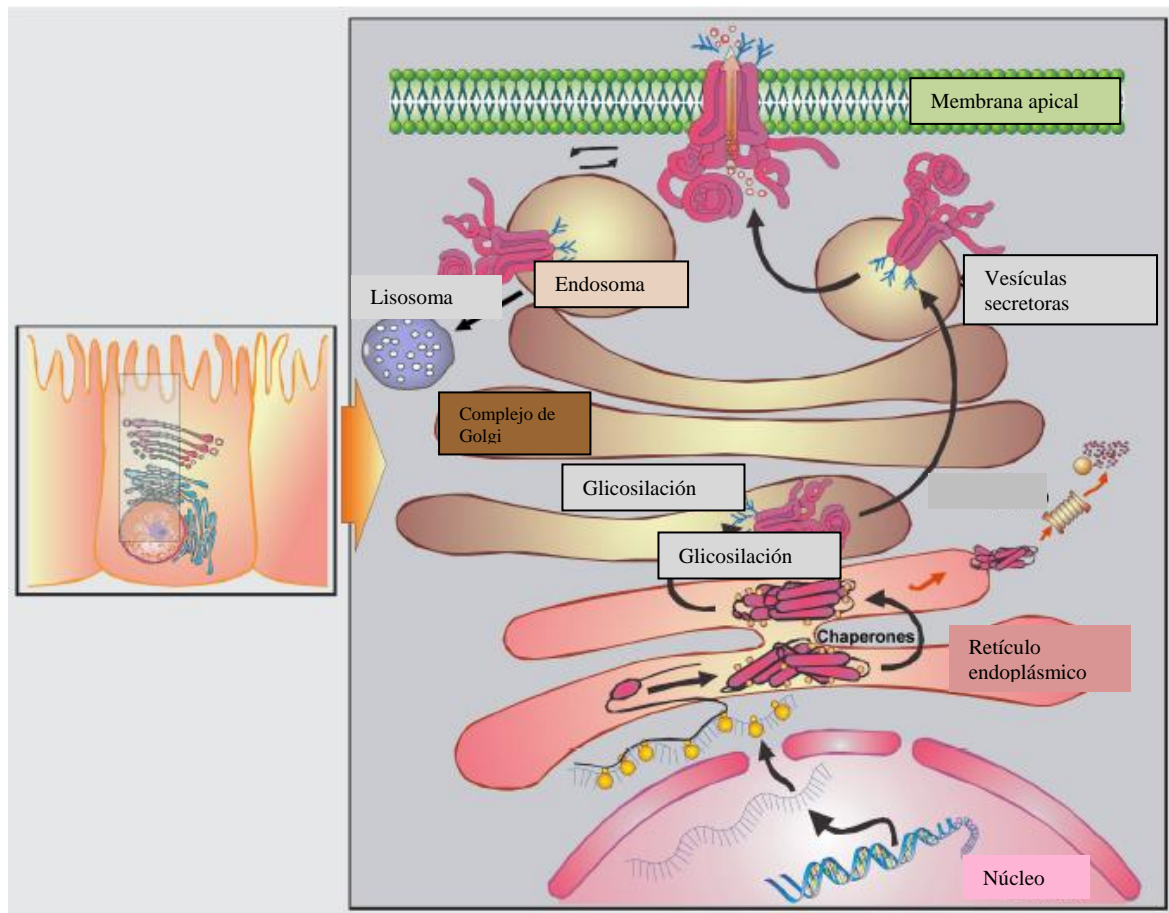


Figura 3: Etapas de la síntesis, transporte y degradación del CFTR. Modificado de referencia 6.

La proteína CFTR funciona de manera anormal en los pacientes con FQ. Las múltiples mutaciones descritas^(7,8), las podemos agrupar en seis clases en función del defecto que ocasionen en la proteína o su función:

- Mutaciones de clase I: son las denominadas mutaciones sin sentido. Ausencia de síntesis de la proteína CFTR debido a que se producen codones de terminación prematuros.
- Mutaciones de clase II: la proteína se pliega de forma anómala, por lo que no consigue madurar ni llegar a la membrana apical celular y es degradada en los lisosomas. A este grupo pertenecen las mutaciones más frecuentes e incluyen la F508del.

- Mutaciones de clase III: la proteína está correctamente situada en la superficie celular, pero no logra abrirse a las señales intracelulares, produciéndose una alteración en el canal de cloro.
- Mutaciones de clase IV: la proteína CFTR, aunque está expresada en la superficie, tiene propiedades conductoras alteradas.
- Mutaciones de clase V: hay un defecto en el empalme y se produce una cantidad reducida de proteína CFTR en la superficie celular.
- Mutaciones de clase VI: la mutación ocasiona proteínas con una vida media más corta.

Clase de mutación						
Normal	I	II	III	IV	V	VI
Defecto molecular	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iones	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones	Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Pho508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Figura 4: Clasificación de las mutaciones de la FQ según la estructura y función del CFTR. Modificado de referencia 7. Cl⁻: Cloro

Las mutaciones de clase I, II y III son consideradas las más graves, aunque otros factores genéticos, así como factores ambientales, son los responsables de las manifestaciones fenotípicas finales.

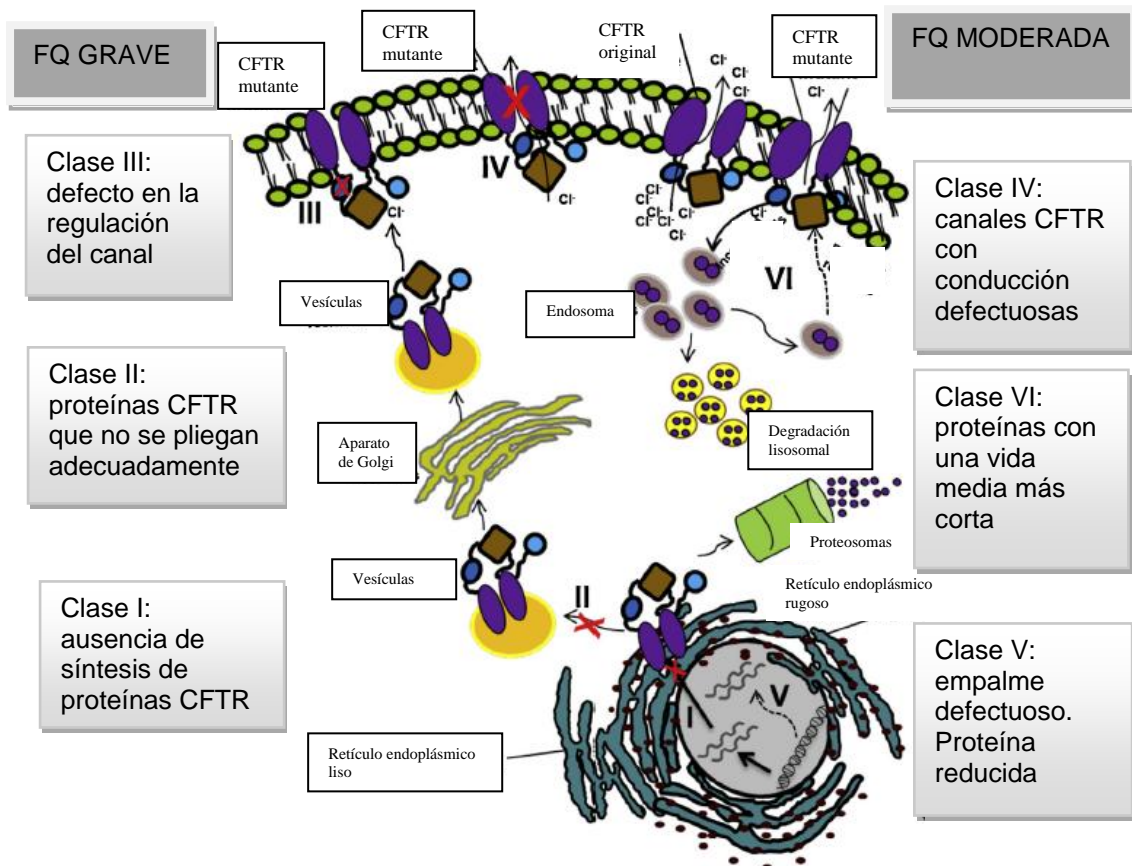


Figura 5: Mutaciones de clase del CFTR y sus consecuencias funcionales.

Modificado de referencia 8. CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* o proteína reguladora del transporte iónico.

La distribución de las mutaciones del gen CFTR difiere entre las distintas poblaciones étnicas. La mutación más frecuente, c.1521_1523delCTT (p.Phe508del), alcanza frecuencias de aproximadamente el 70% en las poblaciones de Europa del Norte, mientras que en las poblaciones de Europa del Sur se observan frecuencias más bajas⁽¹⁾. Además de c.1521_1523delCTT, en la mayoría de las poblaciones existen otras mutaciones frecuentes, cada una de ellas alcanzando frecuencias de aproximadamente 1%-2%. Como ejemplos, podemos citar las mutaciones c.1624G>T (p. Gly542*), c.1652G>A (p. Gly551Asp), c.1657C>T (p. Arg553*), c.3846G>A (p. Trp1282*) y c.3909C>G (p. Asn1303Lys)⁽⁹⁾. Para una determinada población, existen mutaciones étnicas específicas que alcanzan frecuencias de aproximadamente 1%-

2%. En la mayoría de las poblaciones, todas esas mutaciones combinadas cubren aproximadamente el 85%-95% de todos los genes CFTR mutados. El grupo restante de genes CFTR mutados en una población particular comprende mutaciones raras, algunas de ellas sólo se encuentran en una única familia. Las mutaciones del CFTR que producen FQ se observan en el 95%-99% de los genes CFTR procedentes de enfermos con FQ de Europa del Norte, mientras que la tasa de detección de mutación es sólo del 90%-95% en los enfermos con FQ de Europa del Sur⁽⁹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO:

La FQ continúa siendo la enfermedad genética más frecuente y letal de la raza blanca, aunque su supervivencia ha aumentado mucho en los últimos años, gracias al diagnóstico precoz, al manejo de los pacientes en unidades multidisciplinarias especializadas y al tratamiento intensivo nutricional y respiratorio. La incidencia varía según las regiones o la etnia de origen, entre 1 por cada 2.500-6.000 de los recién nacidos. El porcentaje de portadores sanos también es variable, entre 1 de cada 20-37. En España, la introducción del cribado neonatal en las distintas Comunidades Autónomas, además de ser otra forma de diagnosticar a los pacientes sin esperar a que desarrollen síntomas clínicos, nos ha aportado información mucho más detallada de la incidencia por comunidades, siendo inferior a la estimada con anterioridad. En España, en la actualidad, hay 11 comunidades autónomas (Cataluña, Castilla-León, Galicia, Aragón, Andalucía, Baleares, Murcia, Extremadura, Canarias, País Vasco y Madrid) que disponen de programa de detección neonatal que se ha ido implantando desde el año 1999. Según datos a 2009, la incidencia encontrada en Galicia fue de 1/4.430 nacidos vivos, en Murcia 1/5.376, en Baleares 1/6.602, en Castilla y León 1/4.339 y en Cataluña 1/5.840⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

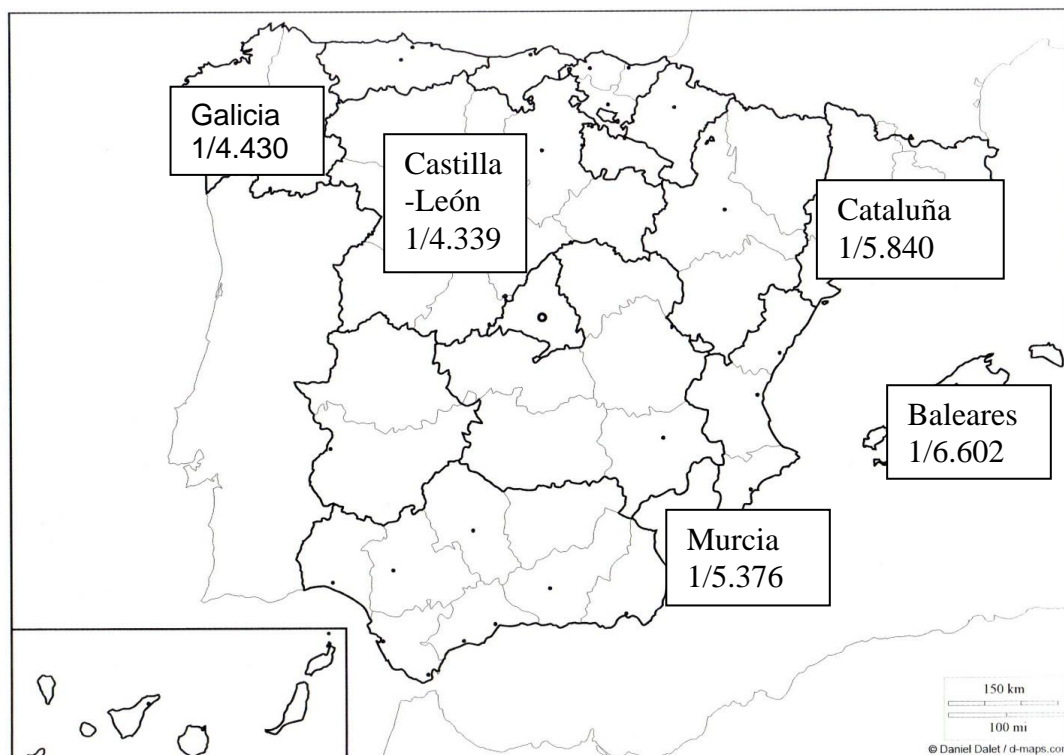


Figura 6: Incidencia de Fibrosis Quística en Comunidades Autónomas con programa de cribado neonatal en 2009.

La edad media de supervivencia se situaba en menos de 4 años hace unas décadas, siendo en Estados Unidos, según datos del *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), de unos 40,7 años en el año 2013⁽¹²⁾. A pesar de esta espectacular mejoría, los pacientes siguen sufriendo una pérdida progresiva de la función pulmonar que disminuye su tolerancia al ejercicio con los años.

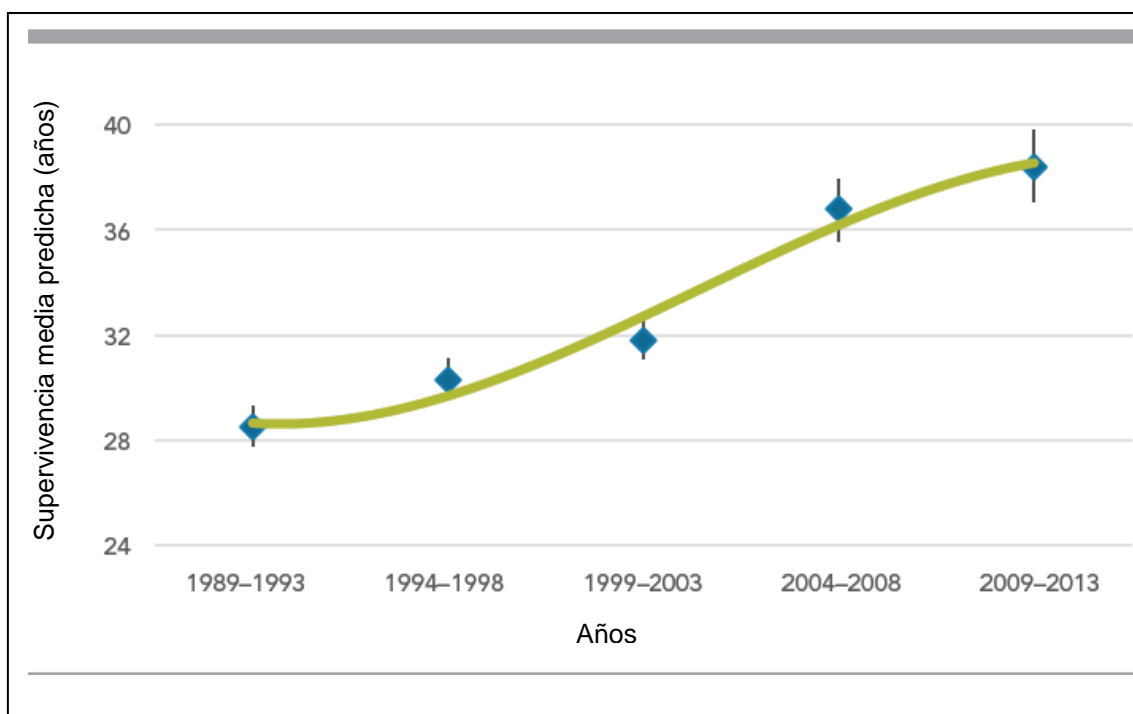


Figura 7: Edad media de supervivencia en pacientes con FQ. 1989-2013. Modificado de referencia 12.

A lo largo de los años, se han establecido varios consensos para el diagnóstico de FQ. La prueba *gold standard* continúa siendo el test del sudor, pero se puede contar con otros exámenes como los potenciales nasales o el estudio genético.

El Consenso Europeo de 2006 se centra en la clínica y el test del sudor para el diagnóstico de la FQ y propone unos algoritmos sobre la metodología diagnóstica a seguir, partiendo del resultado de la prueba del sudor. En los casos de cribado neonatal, se propone otro algoritmo, que parte del resultado del estudio genético⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Ante la sospecha clínica por los síntomas del paciente, o bien la historia familiar de FQ en un hermano, se debe utilizar el test del sudor. Recalcar, que ni el estudio genético ni el potencial nasal tienen la sensibilidad ni la especificidad de la prueba del sudor para el diagnóstico de la FQ. Si se parte del cribado neonatal, se propone otro algoritmo diagnóstico.

Cuando el test del sudor repetido en la Unidad de FQ confirma que la concentración de cloro es mayor de 60 mmol/L, se efectúa el diagnóstico de FQ clásica, siendo conveniente, aunque no necesario para la confirmación del diagnóstico, la caracterización de las mutaciones del gen *CFTR*.

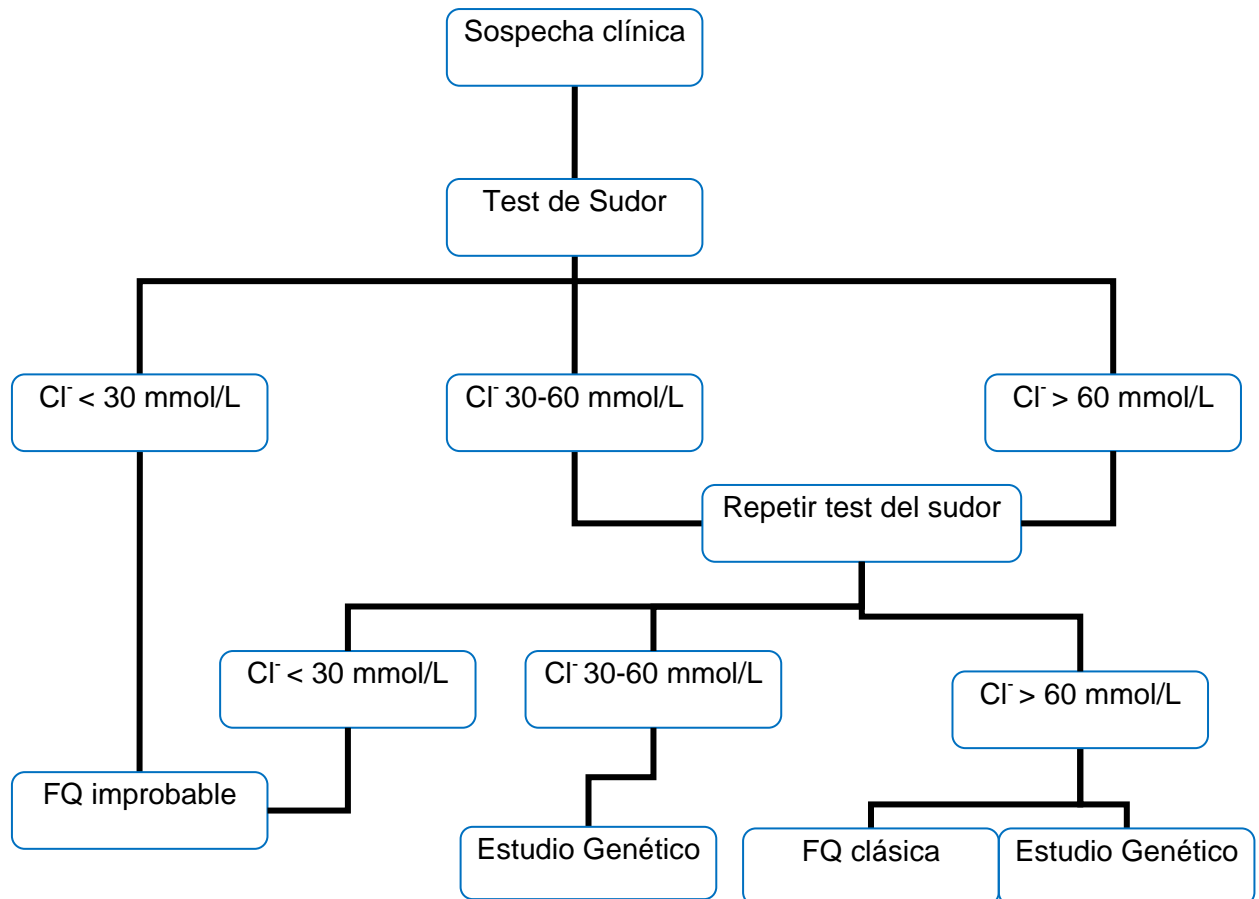


Figura 8: Algoritmo diagnóstico según el consenso de 2006. Modificado de referencia 16. Cl⁻: cloro.

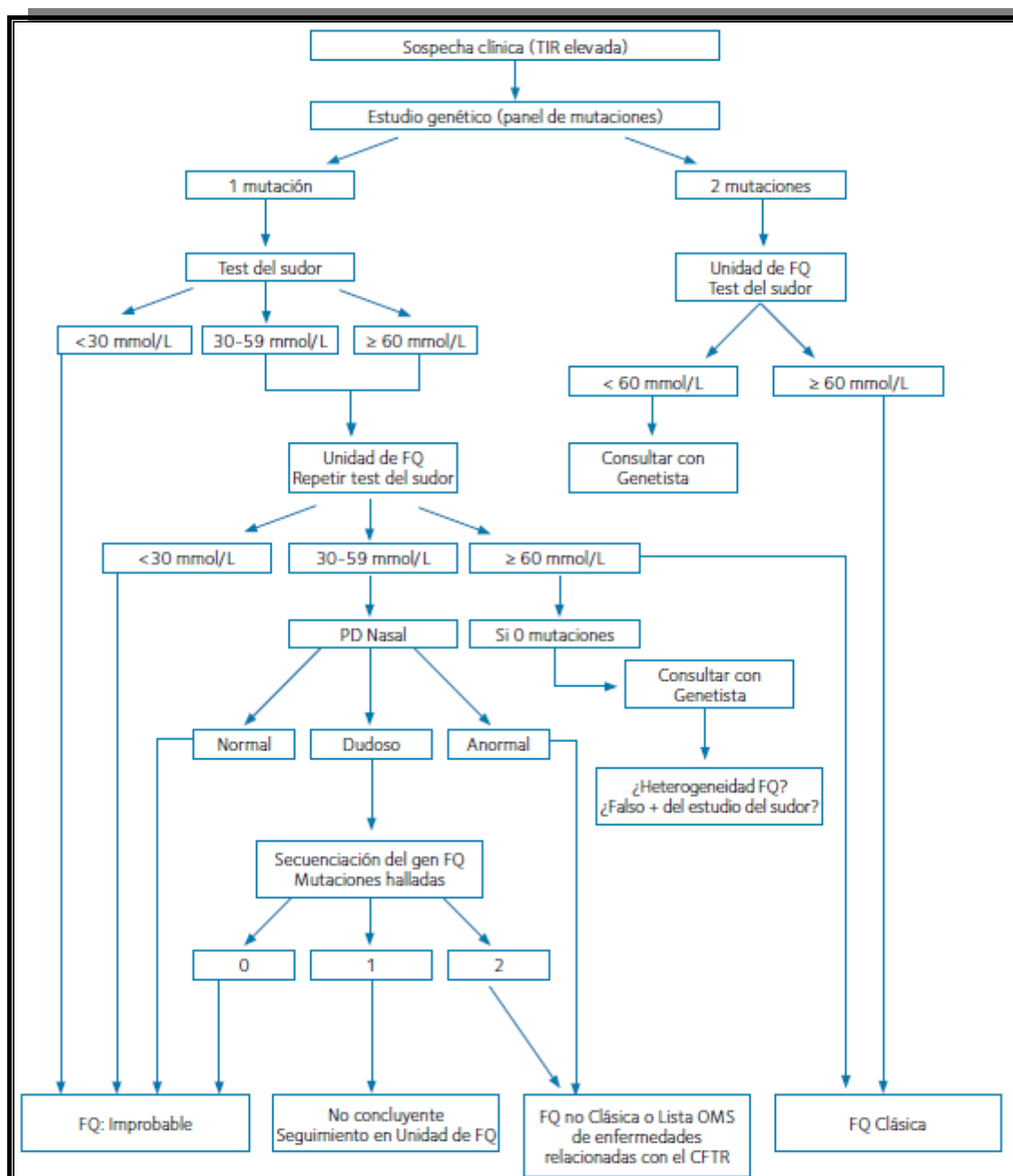


Figura 9: Algoritmo diagnóstico partiendo del cribado neonatal. Modificado de referencia 16. TIR: Tripsinógeno inmunoreactivo sérico; FQ: fibrosis quística; PD: diferencia de potencial; OMS: Organización Mundial de la Salud; CFTR: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* o proteína reguladora del transporte iónico.

De acuerdo con el Consenso Europeo (ver tabla 1), se establece el diagnóstico de “FQ Clásica” en presencia de al menos una característica fenotípica de FQ (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales, síndromes de pérdida de sal, o ausencia bilateral de conductos deferentes), junto con una concentración de Cl^- en sudor ≥ 60 mmol/l. En estos pacientes generalmente se detectan dos mutaciones causantes de la enfermedad en el gen CFTR, pueden tener o no insuficiencia pancreática y su evolución clínica es variable.

Se establece el diagnóstico de “FQ no Clásica o Atípica” si existen al menos una de las características fenotípicas citadas y la prueba del sudor se encuentra en el límite de la normalidad (Cl^- 30-60 mmol/l), junto con la detección de dos mutaciones y/o una diferencia de potencial nasal (DPN) alterado. Estos pacientes tienen generalmente suficiencia pancreática y enfermedad pulmonar más leve que los que sufren una FQ clásica, y la afectación clínica puede ser de uno o varios órganos. El Consenso de la CFF no hace distinción entre FQ clásica y no clásica, pero establece un rango diferente de la normalidad para las concentraciones de Cl^- en sudor según la edad. En lactantes, concentraciones de $\text{Cl}^- < 30$ mmol/l son normales y de 30-59 mmol/l dudosas. En pacientes de más edad, se consideran normales concentraciones de $\text{Cl}^- < 40$ mmol/l, dudosas de 40-59 mmol/l y > 60 mmol/l indicativa de FQ⁽¹⁶⁾.

FQ clásica o típica	
<p>≥1 característica fenotípica</p> <p>+</p> <p>Cl⁻ sudor ≥ 60mmol/L</p>	<p>Enfermedad sinopulmonar crónica</p> <p>Alteraciones digestivas y nutricionales</p> <p>Síndrome pierde-sal</p> <p>Ausencia congénita bilateral de vasos deferentes</p>
Otras características	<p>Generalmente 2 mutaciones identificadas</p> <p>Suficiencia o insuficiencia pancreática</p> <p>Evolución clínica variable</p>

FQ no clásica o atípica	
<p>≥1 característica fenotípica</p> <p>+</p> <p>Cl⁻ sudor dudoso (30-60mmol/L) o normal (<30mmol/L)</p> <p>+</p> <p>2 mutaciones del gen CFTR identificadas y/o diferencia de potencial nasal alterado</p>	
Otras características	<p>Suficiencia pancreática</p> <p>Afectación pulmonar leve</p> <p>Afectación de uno o más órganos</p>

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la FQ (Consenso ECFS, 2006). FQ: fibrosis quística; CFTR: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* o proteína reguladora del transporte iónico.

La prueba del sudor debe ser realizada por personal experto. Se inicia con la estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina y a continuación

se recoge la muestra mediante uno de los dos únicos procedimientos validados: papel de filtro o gasa prepesado, según la descripción originaria de Gibson y Cooke^(16,17), o bien por el método “Macroduct”, que utiliza un disco cóncavo y un tubo espiral de plástico para la recogida del sudor⁽¹⁶⁾. En ambos casos se debe analizar la muestra en el laboratorio, determinándose la concentración de cloro con un clorhidómetro para micromuestras.

INFLAMACIÓN E INFECCIÓN:

La principal causa de morbilidad y mortalidad continúa siendo la afectación respiratoria, que es de carácter progresivo y causa el 95% de los fallecimientos. La ausencia de una proteína CFTR normofuncionante conduce a una secreción de cloro disminuida y, consecuencia de ello, a una absorción aumentada de sodio a través de la superficie epitelial, debido a la pérdida de la función inhibitoria normal^(16,18). Como resultado de ello se produce una disminución del líquido de la superficie de las vías respiratorias y una alteración del aclaramiento mucociliar.

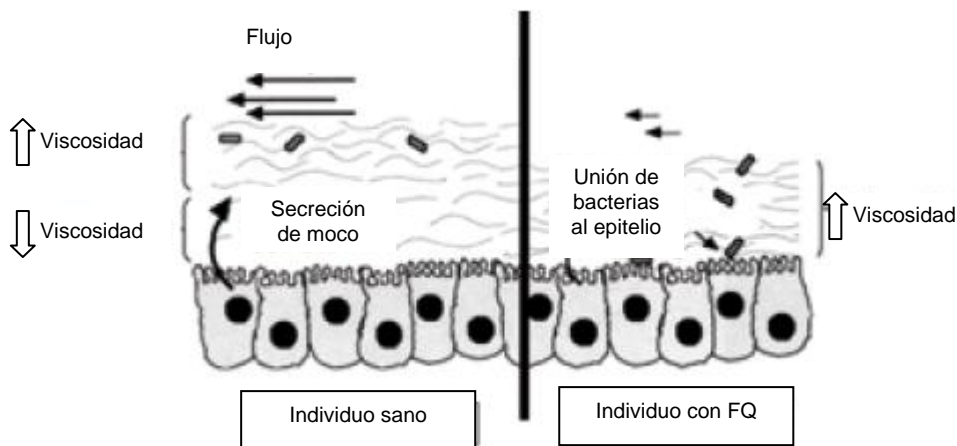


Figura 10: Flujo del moco en la mucosa respiratoria en individuos sanos y en enfermos con FQ. Modificado de referencia 18.

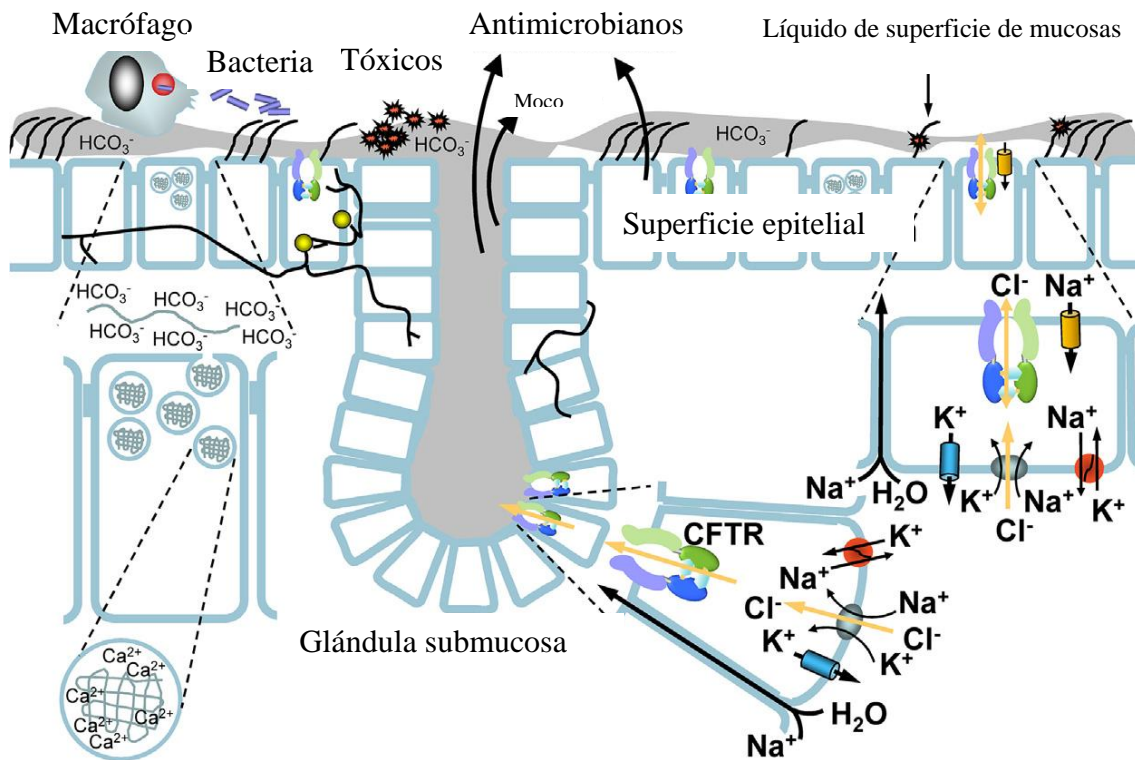


Figura 11: Papel de CFTR en el transporte transepitelial de iones y la defensa del huésped en las vías respiratorias. Modificado de referencia 18. CFTR: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* o proteína reguladora del transporte iónico. Cl^- : cloro; Na^+ : sodio; K^+ : potasio; HCO_3^- : Bicarbonato; Ca^{2+} : calcio.

El proceso de inflamación inicial tiende a incrementarse por la presencia de microorganismos que terminan por infectar de forma crónica la superficie mucosa, ocasionando un deterioro de la función pulmonar. El árbol bronquial del paciente con FQ constituye un nicho ecológico favorable al sobrecrecimiento de los microorganismos. El proceso de inflamación inicial, mediado en parte como consecuencia de las mutaciones en el gen CFTR, tiende a aumentar por la presencia de los microorganismos que terminan por colonizar de forma crónica la superficie mucosa, ejerciendo un claro deterioro de la función pulmonar. El modelo mejor estudiado es el de *Pseudomonas aeruginosa* (PA), que además presenta una gran capacidad para formar biopelículas y resistir la acción de los antimicrobianos⁽¹⁸⁾.

La infección bronquial se favorece por el defecto del aclaramiento mucociliar, lo cual origina inflamación, hipersecreción de moco, obstrucción bronquial, infecciones recurrentes, deterioro en el intercambio alveolo-capilar de gases originando hipoxemia, descenso gradual de la función pulmonar, daño de la pared bronquial, bronquiectasias, hipertensión pulmonar, y cor pulmonale. Posteriormente, se produce el fallo respiratorio y la muerte.

CLÍNICA:

a. Afectación respiratoria

La edad de comienzo de los síntomas respiratorios es muy variable. A diferencia de los síntomas digestivos y la deshidratación que pueden aparecer más precozmente, la clínica respiratoria puede aparecer en la primera infancia o, en formas más leves, en la adolescencia o en adultos jóvenes. El lactante puede estar asintomático o debutar con tos persistente o clínica de bronquiolitis, a veces fuera de una época epidémica. Progresivamente, según evoluciona la enfermedad, se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva. Algunos pacientes cursan con hiperrespuesta bronquial y son diagnosticados de asma⁽¹⁹⁾.

b. Exploración

Los signos clínicos respiratorios pueden variar desde una exploración prácticamente normal a cualquiera de las siguientes manifestaciones:

- Deformidad torácica secundaria a hiperinsuflación pulmonar.
- Aumento de la frecuencia respiratoria con tiraje subcostal, intercostal y supraclavicular.
- Alteración de la auscultación pulmonar (roncus, crepitantes, sibilancias).
- Acropaquias.
- Pólipos nasales.

c. Función pulmonar

En los primeros años puede ser normal pero, según avanza la enfermedad, los enfermos presentan en general un patrón obstructivo con afectación del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y, sobretodo, de los mesoflujos espiratorios. Posteriormente, se observa un patrón mixto, restrictivo y obstructivo con atrapamiento aéreo⁽²⁰⁾.

La progresión de la enfermedad pulmonar conlleva un descenso del FEV1, que se correlaciona con la progresión y la mortalidad de la misma. A medida que avanza la enfermedad también va a disminuir la presión arterial de oxígeno y aumentar la presión arterial de anhídrido carbónico.

d. Radiología

Como ocurre con la clínica, puede ser muy variable. Desde una radiología prácticamente normal en formas leves o en los primeros años, hasta las formas clásicas con hiperinsuflación pulmonar progresiva, bronquiectasias, afectación alveolo-intersticial, condensaciones o atelectasias, entre otras formas de presentación.

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) pone de manifiesto cambios radiológicos más precozmente que la radiografía de tórax y, además, identifica con mayor precisión áreas de afectación focal y sirve para el diagnóstico de bronquiectasias.

e. Complicaciones pulmonares no infecciosas⁽²¹⁾:

- Atelectasia. Su causa puede ser la presencia de un tapón mucoso intrabronquial o bien secundaria a enfermedad parenquimatosa, con frecuencia se originan durante los episodios de infección pulmonar o en los brotes de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

- Neumotórax. Se debe a la ruptura de bullas en la pleura visceral. Se produce en un 5-8% de los pacientes, en general con enfermedad avanzada. La edad

media de presentación está en torno a los 20 años y el 75% de los enfermos tienen un FEV1<40%. Es un factor de mal pronóstico.

- Hemoptisis. La hemoptisis leve o expectoración de estrías de sangre en esputo es muy frecuente pero, en ocasiones, se presentan hemoptisis moderadas o graves. Se debe a la presencia de arterias bronquiales dilatadas y tortuosas que sangran con facilidad, especialmente en el curso de las infecciones respiratorias. Su frecuencia aumenta con la edad y la gravedad de la enfermedad respiratoria.

- ABPA. Se produce como resultado de una reacción de hipersensibilidad frente a diferentes hongos, siendo el más frecuente *Aspergillus fumigatus*, hongo que con frecuencia coloniza el árbol bronquial. La prevalencia de ABPA oscila entre un 6-11%, según las series. Su diagnóstico se dificulta por la similitud de los síntomas y signos con la FQ, manifestándose por un deterioro clínico y funcional que no responde al tratamiento habitual. Existen unos criterios diagnósticos basados en el deterioro clínico, respuesta inmune al hongo y cambios radiológicos y/o funcionales.

f. Otras manifestaciones⁽²²⁾

- Íleo meconial: Entre un 10-20% de los pacientes presentan en el periodo neonatal inmediato un cuadro de obstrucción intestinal de comienzo intraútero debido al acúmulo de meconio espeso a nivel de íleon distal. En algunos casos puede producirse una perforación con peritonitis meconial. También puede manifestarse sólo como retraso o dificultad en la evacuación de meconio. En cualquier caso, el diagnóstico de íleo meconial obliga siempre a investigar la presencia de una FQ.

- Insuficiencia pancreática. En la forma clásica de la enfermedad, alrededor del 85% de los pacientes presentan insuficiencia pancreática, que puede ser evidente desde el nacimiento o desarrollarse a lo largo del primer año de vida. Se produce una diarrea crónica secundaria a la malabsorción de grasa y proteínas, con deposiciones típicas de características esteatorreicas: abundantes, no muy numerosas, de aspecto pálido, brillante y adherente y de olor rancio. La consecuencia es una malnutrición

calórico-proteica progresiva junto con una pérdida progresiva de vitaminas liposolubles.

Además de la insuficiencia pancreática clásica pueden padecer, sobre todo en la edad adulta, pancreatitis agudas recurrentes, pancreatitis crónica o alteraciones pancreáticas en estudios de imagen.

- Intolerancia a hidratos de carbono. Aunque inicialmente la lesión pancreática afecta a su función exocrina, evolutivamente también puede producirse una disminución de islotes de Langerhans, de modo que hasta un 40% de los pacientes llegan a presentar una intolerancia a los hidratos de carbono por encima de los 10 años de vida, desarrollando alrededor de un 10% una diabetes franca que precisa tratamiento.

- Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID). Es una complicación típica de escolares y adolescentes. Se presenta en el 15% de los pacientes con FQ y es casi exclusiva de los enfermos diagnosticados de insuficiencia pancreática. Se produce una obstrucción, parcial o total, del intestino delgado distal por la presencia de contenido intestinal con mayor viscosidad.

- Prolapso rectal. Es más frecuente en menores de 5 años y su presencia obliga a descartar la FQ. Se evidencia en un 20% de los enfermos, siendo en la mitad de ellos el síntoma de debut de la enfermedad.

- Reflujo gastroesofágico. Hasta un 30-40% de los pacientes experimentan pirosis y/o sensación de regurgitación, especialmente adolescentes o preadolescentes con afectación respiratoria importante y, sobre todo, coincidiendo con exacerbaciones respiratorias.

- Afectación hepática. Es una complicación más frecuente hacia el final de la primera década de la vida, siendo raro su inicio posterior, excepto en pacientes con antecedente de íleo meconial, factor de riesgo para el desarrollo de hepatopatía.

- Colestasis neonatal. Alrededor de un 5% de los recién nacidos afectos de FQ pueden presentar cuadros de ictericia prolongada. Hay que descartar la existencia

de la enfermedad en los lactantes con colestasis prolongada, especialmente si existe el antecedente de un íleo meconial.

- Otras manifestaciones. Anomalías urogenitales en el varón que provocan azoospermia obstructiva (ausencia bilateral congénita de conductos deferentes).

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA Y COR PULMONALE

La historia natural de la FQ es la progresión de la enfermedad hasta el deterioro progresivo de la función pulmonar y la insuficiencia respiratoria crónica. La hipoxemia y la hipercapnia marcan uno de los momentos en que los pacientes deben de ser candidatos al trasplante pulmonar⁽²³⁾. La hipoxemia es el resultado de un desajuste en la ventilación-perfusión, hipoventilación y exudación-edema en la vía aérea. La hipercapnia es fruto de la hipoventilación, con el aumento del espacio muerto; en este momento estará indicado el soporte ventilatorio. Cuando los pacientes presentan un FEV1 menor del 40% es frecuente la necesidad de oxígeno suplementario. La malnutrición y la alcalosis metabólica por pérdida de cloro contribuyen además a la debilidad muscular. La ventilación no invasiva permite cierto descanso de la musculatura respiratoria por aumento del volumen corriente, mejorando la disnea, el dolor torácico y la tolerancia al esfuerzo. El apoyo ventilatorio estará indicado en los enfermos con exacerbaciones agudas hipercápnicas, como soporte de la fisioterapia respiratoria, en la insuficiencia respiratoria aguda potencialmente reversible y en aquellos enfermos en lista de espera de trasplante pulmonar con un importante deterioro respiratorio⁽²⁴⁾.

Los factores predictivos de mortalidad son la disminución del FEV1 y de la PaO₂. Si además presentan una PaCO₂ de más de 50 mmHg, la mortalidad a los dos años es del 50-60%.

En pacientes con enfermedad pulmonar avanzada con hipoxemia grave (PaO₂ <50 mmHg) se instaura el fallo cardiaco derecho crónico. La constricción de la arteria

pulmonar y la pérdida de mucha de la capilaridad pulmonar contribuyen al aumento de la resistencia vascular. Con el tiempo se acompaña de disfunción ventricular izquierda⁽²⁵⁾. Los síntomas acompañantes del fallo cardíaco derecho son: cianosis, disnea, hepatomegalia de consistencia blanda, aumento de peso, cardiomegalia, y signos de crecimiento derecho en el electrocardiograma o ecocardiograma.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA:

La FQ precisa de un tratamiento integral y multidisciplinar por ser una enfermedad muy compleja y afectar a varios órganos, realizándose en la actualidad en unidades multidisciplinarias organizadas en grupos de trabajo, donde además se contempla el apoyo psicológico. Esto ha supuesto uno de los principales factores favorecedores de la buena evolución de estos enfermos y su aumento de las expectativas de vida.

El objetivo del tratamiento de la afectación pulmonar deberá enfocarse a la prevención y enlentecimiento del deterioro pulmonar, mejorando los síntomas de obstrucción, inflamación e infección.

1. Medidas generales: vacunación antigripal todos los años y frente a neumococo además del calendario de vacunación habitual. Evitar el tabaquismo activo y pasivo y lograr un estado nutricional óptimo (adecuada nutrición, suplementos vitamínicos y enzimas).

2. Tratamiento de la obstrucción: La obstrucción al flujo aéreo es una de las principales características de la afectación pulmonar en la FQ, y son varios los mecanismos que la provocan: tapones mucosos por secreciones purulentas y

engrosamiento de la pared bronquial debido a la inflamación y destrucción de las vías respiratorias. La base de los tratamientos de la obstrucción son la fisioterapia respiratoria, los broncodilatadores, los mucolíticos (dornasa alfa (DNasa)) y la terapia osmótica (suero salino hipertónico y manitol).

Para prevenir y mejorar la obstrucción se recomienda la realización de fisioterapia respiratoria diaria y deporte. Se aconseja realizar la fisioterapia dos veces al día, intensificándose en las agudizaciones.

Los broncodilatadores^(26,27) inhalados de acción corta (β_2 adrenérgicos), mediante cámara espaciadora a las dosis habituales, se utilizan como paso previo a las sesiones de fisioterapia respiratoria y al ejercicio, para facilitar el aclaramiento de las secreciones. También se usan, inmediatamente antes de la inhalación de suero salino hipertónico y/o DNasa, para reducir la broncoconstricción inducida por estos agentes, mejorar y potenciar la penetración y la distribución de estas drogas en las vías aéreas. Además, en los procesos de hiperrespuesta bronquial si se ha demostrado mejoría espirométrica tras su aplicación. El uso de corticosteroides inhalados (CI) en pacientes con FQ es controvertido. A menudo se prescriben como tratamiento de las sibilancias recurrentes del lactante con FQ, y se mantienen después innecesariamente durante años.

La DNasa recombinante⁽²⁸⁾, destruye el DNA liberado en la inflamación. Cuando se administra por vía inhalada, este tratamiento se asocia a una disminución de la viscosidad del moco y una mejora de la eliminación del mismo. Ha demostrado su eficacia en la FQ en la reducción de las agudizaciones respiratorias y en la mejora de la función pulmonar, y se han confirmado su seguridad y sus efectos beneficiosos en todo el espectro de la gravedad de la enfermedad pulmonar en la FQ.

El suero salino hipertónico⁽²⁹⁾ (SSH) en aerosol parece tener una eficacia similar. Se utiliza por vía inhalada dos veces al día y actúa como agente osmótico restaurando el líquido de superficie de las vías aéreas, mejorando de este modo el aclaramiento mucociliar. La inhalación de SSH puede originar broncoespasmo, por lo

que se debería tratar previamente a los pacientes con broncodilatadores. Además, se debe realizar una espirometría pre y postnebulización de la primera dosis del medicamento.

El manitol⁽³⁰⁾ produce un gradiente osmótico que conduce a un flujo de agua dentro de las vías aéreas en la FQ, lo que restaura el volumen del líquido de superficie de las mismas. El manitol en polvo seco inhalado muestra un beneficio sostenido clínicamente significativo sobre el funcionamiento de las vías respiratorias en la FQ, con independencia del uso concomitante de DNasa y parece tener un perfil de seguridad aceptable para pacientes con FQ.

3. Tratamiento de la inflamación: Los corticoides orales sólo se utilizan en ocasiones muy concretas: ante la evidencia de hiperrespuesta bronquial importante, ABPA y a veces, como complemento para disminuir la inflamación crónica de las vías aéreas.

El ibuprofeno se ha empleado en algunos estudios con resultados variables.

Los macrólidos se utilizan en la actualidad por sus propiedades inmunomoduladoras y por interferir en la formación del biofilm producido por PA. Se administra azitromicina 500 mg tres veces a la semana en pacientes de más de 40 Kg. y dosis de 250 mg si pesan menos de 40 Kg⁽³¹⁾.

4. Tratamiento de la infección: La terapia antibiótica en pacientes con FQ está dirigida a la prevención, erradicación y control de la infección respiratoria. El tratamiento precoz e intensivo de las primeras colonizaciones, como la de PA, la mejoría en las estrategias del tratamiento de las agudizaciones, así como de la infección crónica, han logrado disminuir la morbilidad de estos pacientes y un aumento en la supervivencia durante los últimos años⁽³²⁾. La infección-colonización bronquial en los enfermos con FQ suele presentar una cronología singular. En las fases iniciales de la enfermedad, en los primeros meses de la vida, estos enfermos sufren

colonizaciones por *Haemophilus influenzae* (HI) y *Staphylococcus aureus* (SA). Generalmente, estos microorganismos pueden erradicarse con el tratamiento adecuado, si bien, sobre todo en el caso de SA es posible que se establezca una infección crónica⁽³³⁾.

En edades más tardías, casi la totalidad de los pacientes presentan colonización por PA (hasta un 80% a los 18 años), la cual se ha asociado al deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, siendo la infección endobronquial crónica por este microorganismo la causa más importante de morbilidad en estos pacientes.

La utilización de antibióticos en FQ, difiere de su uso en pacientes no afectados de la enfermedad, ya que la indicación del tratamiento antibiótico es menos restrictiva, tratándose, por lo general, los patógenos bacterianos aislados en las muestras respiratorias. La monitorización del cultivo de esputo, o de las muestras orofaríngeas obtenidas en niños pequeños no colaboradores, es importante para identificar los microorganismos implicados y determinar su perfil de sensibilidad antibiótica. En cuanto a la vía de administración de los antibióticos, se pueden usar por vía oral, inhalada o intravenosa, en función de la situación clínica del paciente, del patógeno aislado y de su antibiograma^(34,35).

TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA DIGESTIVA:

Desde el punto de vista digestivo, el tratamiento general de la FQ se divide en tres aspectos fundamentales: tratamiento sustitutivo de la insuficiencia pancreática, tratamiento de la hepatopatía en aquellos que la presenten, y soporte nutricional adecuado para cubrir las necesidades aumentadas y evitar las complicaciones derivadas del fracaso nutricional.

NUEVAS TERAPIAS:

La FQ constituye un ejemplo de lo que podría ser una enfermedad bien situada para poder beneficiarse de la medicina personalizada. Por un lado, se trata de una enfermedad monogénica, en la que una alteración sobre un gen bien identificado es la responsable de su aparición. Además, tiene una fisiopatología bien conocida con dianas terapéuticas bien identificadas. Finalmente, el diagnóstico de la enfermedad precisa de estudios genéticos que evalúan la variedad de la enfermedad, permitiendo identificar el tipo de defecto genético en cada caso concreto. En la actualidad, 2 enfoques muy diferentes tienen por objetivo corregir el defecto básico: la terapia génica, dirigida a corregir la alteración genética, y la terapia con moléculas cuyo objetivo es corregir el defecto funcional a nivel de la proteína⁽⁷⁾.

Los trabajos realizados hasta el momento a nivel genético, están obteniendo pocos resultados. En el Reino Unido está realizándose un programa activo que está evaluando la eficacia clínica de un agente para terapia génica que consiste en un vector optimizado de ADN plasmídico/liposoma. Simultáneamente, también ha habido algunos avances en la tecnología de vectores y ADN, tanto en la utilización de vectores virales como no virales que aún se deben evaluar en el ser humano.

Por otro lado, la terapia dirigida a la restauración de la función de la proteína CFTR ha tenido más éxito. Dentro del desarrollo de los fármacos reparadores de la proteína CFTR, se han identificado 3 grupos principales. En primer lugar, los supresores del codón de parada prematuro (mutación de clase I). Estos fármacos consiguen que no se identifique este codón de parada prematuro, por lo que la proteína puede seguir su síntesis al completo. En segundo lugar, los denominados fármacos correctores del CFTR, que están diseñados para corregir el tráfico de la proteína con defectos en el plegamiento (mutación de clase II) hasta la membrana celular donde podría hacer su función casi con normalidad. En tercer lugar, los denominados potenciadores del CFTR. Estos fármacos tienen por diana la proteína

CFTR que está en la superficie celular, con objeto de mejorar su función y, por tanto, pueden actuar sobre las mutaciones de clases III, IV, V y VI⁽⁷⁾.

En enero de 2012 se comercializó en EEUU Unidos el primer fármaco potenciador de la proteína CFTR que modula la función de la proteína anormal (Ivacaftor), capaz de corregir el defecto de las mutaciones Gly551Asp. Ivacaftor, comercializado actualmente en EEUU y Europa, ha mostrado excelentes resultados en niños mayores de 6 años, adolescentes y adultos.

Para las mutaciones de clase II, entre las que se encuentra la F508del, se han estudiado diversas moléculas. El primer compuesto corrector, Lumacaftor, mostró una buena eficacia in vitro, mejorando un 14% el transporte de cloro. Sin embargo, los resultados fueron algo desalentadores en pacientes. Por otro lado, se han investigado los efectos de Ivacaftor, en pacientes homocigotos para F508del. Dado que Lumacaftor puede ayudar al movimiento de CFTR a la superficie de la célula e Ivacaftor aumenta el tiempo de apertura y la conducción de cloro a través de la célula epitelial, la mejoría del defecto F508del subyacente podría ser posible con la combinación de ambas moléculas. Los estudios (TRAFFIC y TRANSPORT) realizados con Lumacaftor más Ivacaftor revelaron mejorías en la función pulmonar y en otros parámetros de la enfermedad, como las exacerbaciones pulmonares, a lo largo de 24 semanas de tratamiento con dicha combinación. Esta combinación de medicamentos produce un efecto beneficioso sobre la función pulmonar en pacientes con la mutación F508del para homocigotos, aunque no para heterocigotos⁽⁷⁾.

II. Prueba de la marcha de los 6 minutos

En los pacientes con enfermedades respiratorias, se han utilizado desde hace muchos años las pruebas de ejercicio para aportar información sobre el pronóstico de la enfermedad y el grado de incapacidad, así como valorar la presencia de hipoxemia en el ejercicio y la respuesta a tratamientos. Como test de referencia se ha utilizado la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, pero tiene muchas limitaciones por su complejidad técnica y su coste. Es por ello que, en los últimos años, se ha introducido la prueba de la marcha de los 6 minutos, la cual, está siendo muy utilizada tanto en clínica como en investigación por su simplicidad y fácil aplicación.

El test o prueba de la marcha de los 6 minutos (6MWT) es una prueba simple que no requiere de conocimientos especiales ni de una tecnología sofisticada para ser realizada⁽³⁶⁾. El examen consiste en medir la distancia que puede caminar una persona en 6 minutos, habiéndole solicitado que recorra la mayor distancia posible en este tiempo. Se evalúa la presencia de disnea (según la escala de disnea de Borg) y la frecuencia respiratoria al inicio e inmediatamente al final de la prueba y, durante la misma se miden tanto la frecuencia cardíaca como la saturación de oxígeno (SatO₂) por pulsioximetría. La American Thoracic Society (ATS) desarrolló de forma estandarizada las directrices para el 6MWT en entornos clínicos, incluyendo las instrucciones para los pacientes antes de la 6MWT y para alentar a los pacientes en cada minuto de la prueba. Estas instrucciones y estímulos estandarizados son cruciales para limitar los efectos del entrenamiento en el rendimiento durante el 6MWT.

Se define como una prueba submáxima, ya que provoca un estrés fisiológico que no demanda el máximo de la capacidad aeróbica de un sujeto⁽³⁷⁾. Es considerada un buen indicador de la tolerancia al ejercicio y de la capacidad aeróbica, por lo cual es utilizada en la evaluación de pacientes crónicos en determinadas etapas de la enfermedad. Se ha demostrado que presenta buena correlación con el pronóstico y la

morbilidad y mortalidad que presentará el paciente en la evolución de su patología. El 6MWT es una herramienta de medición que cumple los criterios de validez y confiabilidad para determinar la tolerancia al ejercicio en niños con patologías cardiopulmonares, como la FQ⁽³⁸⁾. Además, posee una buena correlación con las mediciones de capacidad de trabajo físico y de consumo de oxígeno, realizadas en laboratorios a niños con diversas patologías crónicas avanzadas⁽³⁹⁾. Para interpretar los resultados de pacientes crónicos de distintas etiologías, se deben tener presentes valores que orienten a la distancia máxima recorrida con respecto a un sujeto de características antropométricas y edad semejantes, con el objeto de cotejar los valores obtenidos con los de sujetos sanos. Para ello, se pueden utilizar fórmulas para el cálculo de valores de referencia, siendo las más utilizadas las ecuaciones de Enright y Sherill⁽⁴⁰⁾.

El 6MWT, por sus características de tiempo e intensidad, se considera una prueba submáxima que utiliza vías metabólicas principalmente aeróbicas. Por lo tanto, es un buen indicador de la tolerancia al ejercicio, lo que implica que efectivamente que este test provoca un stress fisiológico básicamente en los sistemas cardiorrespiratorio y muscular en condiciones de demanda aeróbica.

En la década de los 60 se sugirió que la distancia caminada o recorrida en un determinado periodo de tiempo se relacionaba con el nivel de capacidad física⁽⁴¹⁾. Basado en esto, Mc Gavin introdujo el test de la marcha en 12 minutos (TM12'), para medir la distancia cubierta en 12 minutos por 6 individuos que padecían bronquitis crónica⁽⁴²⁾. Cooper modificó este test y lo transformó en el test de carrera en 12 minutos (12-minutes run test) que fue inicialmente utilizado en pacientes sanos⁽⁴³⁾. Butland reportó que resultados similares a los obtenidos con el test de 12 minutos, podían ser obtenidos en sólo 6 min⁽⁴⁴⁾. Las primeras aplicaciones del 6MWT se remontan a Guyatt, que utilizó este test en pacientes con insuficiencia cardíaca⁽⁴⁵⁾.

Para la aplicación de esta prueba no se requiere entrenamiento especial del paciente, a diferencia de otras pruebas de esfuerzo, siendo de fácil ejecución, bien

tolerada y más representativa de la capacidad funcional que otras pruebas de ejercicio, ya que requiere un bajo coste energético en la ventilación⁽³⁷⁾. Sin embargo, este test establece la estandarización de las condiciones bajo las cuales se llevará a cabo, tanto aquellas concernientes al paciente como las ambientales, de modo que ninguno de estos elementos altere la validez de la prueba⁽³⁶⁾.

El 6MWT fue validado por la ATS en marzo de 2002, la cual publicó una recomendación oficial que presenta las pautas para la aplicación del test y dentro de éstas se describen: el propósito, indicaciones, limitaciones, contraindicaciones, seguridad, aspectos técnicos, equipo requerido, preparación del paciente y dimensiones del lugar de la realización del 6MWT⁽³⁶⁾.

El 6MWT es la prueba de ejercicio normalmente usada en la rehabilitación como método de evaluación pre y post tratamiento⁽⁴⁶⁾. La capacidad del ejercicio evaluada por el 6MWT proporciona una medida funcional global de la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la terapia, y su pronóstico. Sin embargo, hay que considerar algunos factores como que el paciente debe caminar solo, no con otros enfermos⁽³⁶⁾. En el transcurso de la prueba, las frases establecidas que el evaluador emite son de real importancia, dado que su estímulo y entusiasmo pueden representar una diferencia del 30% en los resultados⁽³⁷⁾.

Además, existen otros factores que pueden interferir en los resultados tanto en el 6MWT como en otras pruebas similares como el Shuttle Walking Test. Entre los factores que se barajan están: la edad, el peso, el sexo y la talla⁽⁴⁰⁾. La composición corporal en las diferentes razas es otro factor que podría verse involucrado en la distancia recorrida en el test, pero los estudios realizados sugieren que los valores de referencia entre las distintas razas no son muy diferentes.

Indicaciones y limitaciones del 6MWT

La indicación más común del 6MWT es para la medición de la respuesta a las intervenciones médicas en los pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria. El 6MWT también se ha usado como medida del estado funcional de los pacientes, así como un predictor de morbilidad y mortalidad.

Los enfermos con alguna limitación funcional crónica para deambular podrían realizar el examen con los elementos de ayuda que habitualmente usen (bastones, prótesis, etc.). En este caso no se debería relacionar con los valores teóricos de población sana.

Indicación	Recomendación
Diagnóstico de desaturación arterial con el ejercicio	B
Evaluación funcional de pacientes con EPOC, EPD, HPP e ICC	B
Evaluación de pronóstico de pacientes con EPOC, EPD, HPP e ICC	B
Evaluación funcional de pacientes con fibrosis quística	C
Evaluación de pronóstico de pacientes con EPOC o ICC previo a la cirugía (cirugía de reducción de volumen pulmonar, trasplante)	C
Evaluación de los beneficios de intervenciones terapéuticas (oxígeno suplementario, rehabilitación, cirugía)	B

Tabla 2: Indicaciones de la prueba de caminata de 6 minutos en la práctica clínica y su grado de recomendación ⁽⁴⁷⁾

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPD: enfermedad pulmonar difusa; HPP: hipertensión pulmonar primaria; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Grado de recomendación B: Recomendable, al menos evidencia moderada de que la medida es eficaz y la evidencia científica sugiere que los beneficios superan a los perjuicios.

Grado de recomendación C: Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).

Contraindicaciones:

Las contraindicaciones absolutas son⁽³⁶⁾:

- Angina inestable o infarto agudo de miocardio en el mes anterior a la prueba.
- Imposibilidad para caminar por patología aguda (por ejemplo, esguince de tobillo, herida en el pie, fractura de pierna, etc.).

Las contraindicaciones relativas incluyen:

- Presión sistólica mayor a 180 mmHg.
- Presión diastólica mayor de 100 mmHg.
- Frecuencia cardíaca > 120 por minuto en reposo.
- Saturación arterial de oxígeno en reposo < 89%.

Las razones para detener un test inmediatamente son: calambres, disnea intolerable, dolor de pecho, mareos, diaforesis y palidez. El evaluador debe ser capaz de reconocer estos problemas. Si una prueba se detiene por cualquiera de estas razones, el paciente debe sentarse o permanecer en decúbito supino. Y de ser necesario, deberá administrarse oxígeno⁽³⁶⁾.

Aspectos Técnicos

El 6MWT debe realizarse a lo largo de un pasillo largo, llano, recto, con una superficie dura (cemento y/o baldosa antideslizante) en lo posible de poco tránsito y con los elementos de privacidad adecuados. El pasillo debe ser de 30 metros de longitud y los extremos deben marcarse con un cono (cono de tráfico anaranjado). La línea de inicio que marca el principio y la vuelta deben marcarse en el suelo con una cinta brillante. El ambiente debe tener una temperatura y humedad agradables.

Una vez situados en uno de los extremos del trayecto, se dará la señal verbal de empezar a caminar (1, 2, 3, comience) y se iniciará el cronometraje. El examinador

seguirá al paciente durante toda la prueba, siempre por detrás, de tal forma que el ritmo o la velocidad de la marcha sean impuestos por el paciente y no por el examinador. El incentivo verbal durante la prueba se realizara cada minuto utilizando solo las frases siguientes y evitando estímulos gestuales:

1^{er} minuto: “Lo estás haciendo muy bien, faltan 5 min para finalizar”.

2^o minuto: “Perfecto, continúa así, faltan 4 min”.

3^{er} minuto: “Estás en la mitad del tiempo de la prueba, lo estás haciendo muy bien”.

4^o minuto: “Perfecto, continúa así, faltan 2 min”.

5^o minuto: “Lo estás haciendo muy bien, falta 1 min para acabar la prueba”.

Quince segundos antes de terminar la prueba se recuerda al paciente que se deberá detener con la indicación: “¡Para!”.

6^o minuto: “¡Para, la prueba ha terminado!”.

Una vez que el paciente se ha detenido, el examinador se acercará para registrar, lo antes posible, los datos finales de la prueba: SatO₂, pulso, grado de disnea y fatiga de extremidades inferiores según la escala de Borg modificada. Se registrarán el número de recorridos completos realizados y la distancia recorrida en el último tramo hasta el punto donde se detuvo. Se contabilizará el número total de metros recorridos.

Si por alguna razón el paciente se detiene durante la prueba, el examinador deberá asistirlo. Si el paciente se siente capaz de continuar y el examinador no encuentra ninguna razón para suspender la prueba, invitará al paciente a continuar con la frase: “Cuando sientas que eres capaz de continuar, puedes seguir caminando”. Para obtener una buena fiabilidad se considera imprescindible la realización de 2 pruebas separadas por un periodo de descanso de 15 minutos para eliminar los sesgos producidos por el efecto aprendizaje.

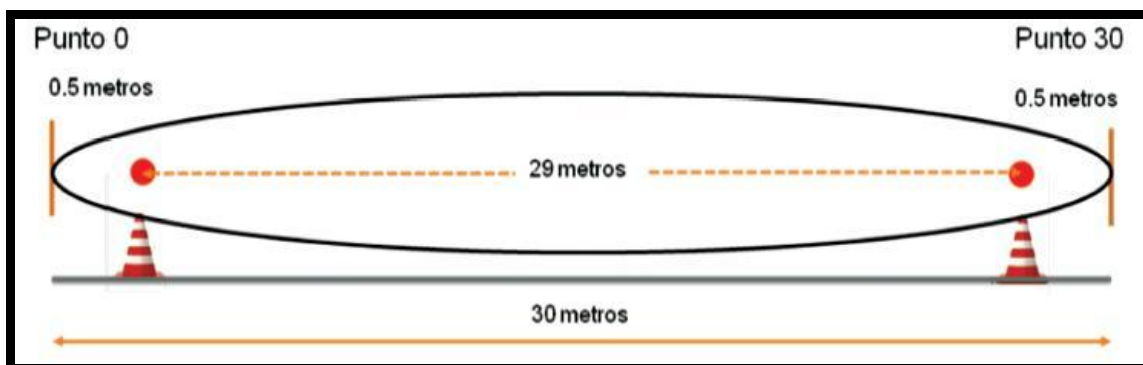


Figura 12: Esquema del recorrido de la prueba de la marcha.

Áreas de la salud en las cuales se aplica 6MWT

Este test, diseñado originalmente para adultos, ha tenido un progresivo uso en niños, y su utilidad se ha enfocado, en ambos grupos, para fines diagnósticos de la capacidad física, de seguimiento de la evolución de enfermedades⁽⁴⁸⁾ e, incluso, de índice pronóstico en niños candidatos a cirugía de trasplante cardiaco y/o pulmonar. Entre las patologías que han sido evaluadas a través de la utilización de este test encontramos: afecciones cardiacas, enfermedad pulmonar en etapa terminal, enfermedades coronarias crónicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras.

El test ha sido aplicado en el preoperatorio del trasplante de pulmón o corazón. A través de la distancia recorrida se realiza una estimación de la capacidad funcional del paciente, lo cual ha demostrado que predice indirectamente la morbilidad y mortalidad⁽⁴⁹⁾.

El 6MWT es útil en pacientes con FQ de aproximadamente 15 años y los resultados de esta prueba se correlacionan significativamente con la capacidad funcional. El consenso internacional⁽⁵⁰⁾, recientemente actualizado sobre la indicación

para la derivación de los pacientes a las unidades de trasplante pulmonar y su inclusión en lista de espera, sitúa para los pacientes de FQ el límite de los 400m en el 6MWT.

6MWT y Las Ecuaciones de Referencia

Al tiempo que se han hecho diversos estudios sobre el test de la marcha en pacientes crónicos, la mayoría de ellos en adultos, Enright y Sherill⁽⁴⁰⁾ reportaron en 1998 ecuaciones de referencia para la predicción de la distancia total caminada en 6 min. Disponemos de datos de 5 estudios sobre los valores medios y ecuaciones de referencia de la distancia recorrida en el 6MWT en sujetos adultos normales (tabla 3). Debido a la variabilidad en los valores de referencia, un enfoque alternativo para interpretar la distancia recorrida durante la prueba de la marcha se puede basar en el uso de su valor absoluto. En pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria, una distancia a pie de aproximadamente 300 m se encontró que era un valor umbral por debajo del cual el grado de deterioro se considera como grave. En los pacientes en lista de espera para trasplante de pulmón con diferentes patologías pulmonares o cardíacas, como el enfisema pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática, la hipertensión pulmonar primaria, el síndrome de Eisenmenger o la FQ, las tasas de mortalidad fueron significativamente mayores cuando la distancia en la prueba de la marcha era \leq a 300 m, lo que indica una mayor prioridad en la lista de espera. Estas ecuaciones de regresión contemplan estatura, peso, índice de masa corporal y edad, a través de las cuales se pueden explicar el 40% de la variación de resultados de la distancia recorrida. Es probable que incorporando datos como hábitos de ejercicio, condición cardiopulmonar y problemas músculo esqueléticos, se podrían llegar a explicar el 60% de la variación actualmente no explicada⁽⁴⁰⁾.

Autores	Rango de edad en años	Ecuaciones de referencia para la distancia recorrida
Enright and Sherrill ⁽⁴⁰⁾ , 1998	40-80	$M = (2.11 \times \text{altura}) - (5.78 \times \text{edad}) - (2.29 \times \text{peso}) + 667$ $H = (7.57 \times \text{altura}) - (5.02 \times \text{edad}) - (1.76 \times \text{peso}) - 309$
Troosters et al. ⁽⁵¹⁾ , 1999	50-85	$M = 218 + (5.14 \times \text{altura}) - (5.32 \times \text{edad}) - (1.8 \times \text{peso})$ $H = 218 + (5.14 \times \text{altura}) - (5.32 \times \text{edad}) - (1.8 \times \text{peso}) + 51.31$
Gibbons et al. ⁽⁵²⁾ , 2001	20-80	$M = 868 - (2.99 \times \text{edad}) - 74.7$ $H = 868 - (2.99 \times \text{edad})$
Camarri et al. ⁽⁴⁶⁾ , 2006	55-75	$M = 216.9 + 4.12 (\text{altura}) - 1.75 (\text{edad}) - 1.15 (\text{peso}) - 34.04$ $H = 216.9 + 4.12 (\text{altura}) - 1.75 (\text{edad}) - 1.15 (\text{peso})$
Chetta et al. ⁽⁵³⁾ , 2006	20-50	$M = 518.9 + (1.25 \times \text{altura}) - (2.816 \times \text{edad}) - 39.07$ $H = 518.9 + (1.25 \times \text{altura}) - (2.816 \times \text{edad})$

Tabla 3: Valores medios y ecuaciones de referencia de la distancia recorrida durante el 6MWT en sujetos adultos normales. Para las ecuaciones de referencia se midieron: altura en centímetros, peso en kilogramos y edad en años. M=mujeres y H= hombres.

Además de la distancia recorrida en la prueba de la marcha, las mediciones comúnmente evaluadas en esta prueba como la saturación de oxígeno, la frecuencia cardiaca, el grado de disnea y la percepción de fatiga, proporcionan una información útil en cuanto al pronóstico de la enfermedad de base. Pacientes con neumonía intersticial usual o neumonía intersticial no específica que desaturaban durante la 6MWT tenían una tasa de mortalidad significativamente mayor que los pacientes que no desaturaban. En los pacientes con neumonía intersticial usual, se asoció la presencia de desaturación con un mayor riesgo de muerte después de ajustar los resultados por edad, sexo, tabaquismo, capacidad de difusión del monóxido de carbono, capacidad vital forzada y saturación en reposo. En pacientes con hipertensión pulmonar primaria no tratados que desaturaban más del 10% durante el 6MWT tenían un mayor riesgo de mortalidad, al igual que los pacientes con esclerodermia.

6MWT y Fibrosis Quística

El valor clínico de la prueba de la marcha de los 6 minutos en adultos con FQ ha sido poco estudiado. La mayoría de los estudios disponibles, se han realizado en cohortes pequeñas o para la evaluación del trasplante pulmonar. Son pocos los estudios realizados con una amplia gama de grados de limitación al flujo aéreo, por lo que el valor pronóstico de esta prueba en adultos con FQ no se ha establecido.

En el estudio de Martin et al.⁽⁵⁴⁾, se analizó el valor pronóstico de la prueba de la marcha en una gran cohorte de adultos (edad media 28 años (23-33 años)) con FQ, encontrando que una distancia recorrida baja (<475 m) o una desaturación (SatO₂< 90%) durante la prueba se asociaron con un mayor riesgo de muerte sin trasplante o de trasplante de pulmón. Estos datos se mantuvieron en un análisis multivariado, teniendo en cuenta los factores predictivos habituales de mal pronóstico en la FQ. Ello sugiere que la prueba de la marcha de los 6 minutos, ofrece importante información pronóstica en los adultos con FQ, lo cual puede ayudar en la identificación de los pacientes con limitación al flujo aéreo grave que requieren tratamiento más intensivo y/o evaluación para trasplante pulmonar.

III. Pulsioximetría nocturna.

La oximetría permite monitorizar los niveles de saturación de oxígeno durante toda la noche. Se mide la saturación mediante un pulsioxímetro con un sensor cutáneo cuyo funcionamiento se basa en la determinación de la saturación de oxígeno haciendo pasar luz roja e infrarroja por una base arteriolar y midiendo las variaciones de la absorción de luz durante el ciclo pulsátil.

El límite para considerar significativo un descenso en la saturación de oxígeno (desaturación) oscila entre el 2-4% con respecto al basal. Existen pocos estudios realizados en pacientes con FQ en los que se utilice la desaturación nocturna y no existe una definición estricta de desaturación, lo cual complica más su estandarización⁽⁵⁵⁾. En el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), se utilizan parámetros como el índice de desaturación (ID) (número de desaturaciones por hora de sueño) y el porcentaje de tiempo total del registro que transcurre con una saturación de oxígeno inferior al 90% (T90).

Problemas asociados o que pueden interferir en los resultados de la pulsioximetría son: la presencia de artefactos por pobre contacto en el dedo o por movimientos, una mala circulación (hipotensión o hipotermia) o poca fiabilidad cuando la saturación es baja.

Las guías de FQ recomiendan las pruebas de tolerancia al ejercicio o la medición de gases sanguíneos (pulsioximetría, capnografía, gasometría arterial) con la frecuencia que aconseje la gravedad con la que se manifiesta la enfermedad en cada paciente. En los pacientes que presenten un $FEV1 \leq 50\%$ o una saturación de oxígeno en reposo de 93-94% se aconseja realizar pulsioximetría nocturna⁽⁵⁶⁾. En los pacientes que reciben oxígeno o están sometidos a ventilación mecánica no invasiva se debe realizar una pulsioximetría nocturna con capnografía para ajustar el tratamiento, repitiéndose la prueba con la frecuencia que determine el curso de la enfermedad⁽⁵⁷⁾.



ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La FQ es una enfermedad multisistémica en la que, las infecciones respiratorias y la consecuente alteración ventilatoria pulmonar, juegan un papel fundamental en la evolución de la misma.

En la FQ se produce una progresiva obstrucción bronquial, como consecuencia de la hipersecreción de moco, infecciones respiratorias reiteradas y un constante remodelado de las vías respiratorias. Debido a ello, se incrementan las resistencias de las vías aéreas, el atrapamiento aéreo y se altera la relación ventilación/perfusión, aumentando el trabajo respiratorio. Tanto en el ejercicio como en el sueño se pueden producir episodios de hipoxemia e hipercapnia.

Varios estudios indican que, durante el ejercicio, se origina hipoxemia e hipercapnia por una deficiente ventilación y limitación al flujo aéreo^(55,58). En los pacientes con peor estado nutricional, esta limitación al ejercicio es mayor. Trabajos realizados en otras patologías respiratorias como la fibrosis pulmonar⁽⁵⁹⁾ y la hipertensión pulmonar primaria⁽⁶⁰⁾, han demostrado que el 6MWT se relaciona con la mortalidad.

Por otro lado, durante el sueño, distintos estudios evidencian que se produce hipoxemia e hipercapnia como consecuencia de una reducción de la actividad respiratoria y del volumen corriente, así como una pérdida de la capacidad residual funcional (FRC), sobretudo en la fase REM (rapid eyes movement) del sueño⁽⁶¹⁾. La disminución de la saturación de oxígeno que existe durante el sueño es más pronunciada en los pacientes con FQ que en los sujetos normales. Una desaturación nocturna significativa y mantenida puede contribuir al desarrollo y progresión de hipertensión pulmonar⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Conforme avanza la enfermedad, y durante las exacerbaciones, aumentan los arousals, disminuye la fase REM del sueño, aparece hipoxemia e hipercapnia nocturna y deterioro del comportamiento. Deben considerarse

laa suplementación de oxígeno y el soporte con presión positiva *bilevel* en la vía aérea (BIPAP).

Los estudios disponibles hasta el momento que relacionan las desaturaciones originadas durante el sueño con las originadas durante el ejercicio, han sido realizados en su mayoría en niños. No existen trabajos en población adulta con FQ, que relacionen la desaturación nocturna medida por pulsioximetría y la desaturación en el 6MWT.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En los pacientes adultos con FQ las desaturaciones de oxígeno en la prueba de la marcha de los 6 minutos son predictoras de la desaturación nocturna durante el sueño.

OBJETIVOS

Principal: Determinar si, en pacientes adultos con FQ, la desaturación medida por pulsioximetría durante la prueba de la marcha de los 6 minutos ($\text{SatO}_2 \leq 90\%$ o caída de más de 4 puntos entre satO_2 basal inicial y final)⁽⁵⁵⁾ puede ser un factor predictivo de desaturación nocturna ($\text{ID} > 4$ o $>5\%$ de tiempo de sueño con $\text{SatO}_2 \leq 90\%$)^(58,64-67).

Secundarios: Los objetivos secundarios son:

- Identificar las relaciones entre la desaturación en el test de la marcha de los 6 minutos con la función pulmonar.
- Determinar si existe relación entre la desaturación en la prueba de la marcha y peor puntuación en el apartado de respiratorio del cuestionario de calidad de vida CFQ-R.
- Estimar si se relaciona la desaturación en el test de la marcha con un menor índice de masa corporal (IMC).
- Valorar si existe una relación entre la desaturación nocturna y la función pulmonar.

- Evaluar la relación entre la desaturación nocturna y las puntuaciones en el apartado de respiratorio del CFQ-R.
- Determinar si existe una relación entre la desaturación nocturna y un menor IMC.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

A. METODOLOGÍA

1. Sujetos a estudio

Se incluyeron de forma consecutiva y voluntaria pacientes diagnosticados de FQ mayores de 18 años en seguimiento en la Unidad Monográfica de FQ del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid).

2. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de FQ según criterios establecidos⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾.
- Estabilidad clínica en las últimas 4 semanas (sin exacerbaciones que hayan requerido modificación del tratamiento o ingreso hospitalario).
- Capacidad de comprender el procedimiento.
- Consentimiento informado.

3. Criterios de exclusión

- Oxigenoterapia crónica domiciliaria.
- Pacientes con cualquier trastorno motor o neuromuscular que, a juicio del investigador principal, ocasione la incapacidad de realizar el test de la marcha.
- Trasplantados de pulmón.
- Incapacidad para otorgar su consentimiento informado o para comprender las bases del estudio.

B. DISEÑO

1. Estudio ambispectivo (transversal-retrospectivo).

Se incluyeron los pacientes tras una valoración inicial en la que se comprobó que cumplían los criterios de inclusión y habían firmado el consentimiento informado aprobado por el Comité Ético del H. U. de La Princesa (ver anexo) que cumple las recomendaciones éticas internacionales de la declaración de Helsinki.

A continuación, se derivaron al laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Hospital, dónde se realizó una gasometría arterial basal y una prueba de la marcha de los seis minutos.

Posteriormente, se les entregó en la Unidad de Sueño del H. U. de La Princesa un pulsioxímetro con capacidad de almacenar en su memoria los datos de la saturación arterial de oxígeno y de las pulsaciones del paciente. Con dicho pulsioxímetro debía de dormir la misma noche y entregarlo al día siguiente para la descarga de los resultados. Gracias a un software específico, los resultados eran transferirlos al ordenador, pudiendo ser visualizados y elaborando informes de la sesión.

C. PROCEDIMIENTOS

1. VARIABLES CLÍNICAS:

- Sexo.
- Edad en el momento de la realización del estudio.
- Mutación genética: Según la información del estudio genético, se recogió la mutación genética y se hizo una clasificación en tres grupos según la mutación que presentaran: F508del homocigótico, F508del heterocigótico y otras mutaciones.
- Insuficiencia pancreática. Se determinó que existía insuficiencia pancreática cuando el paciente requería del uso de enzimas pancreáticas con niveles de elastasa menores de 200 µg/g.
- Diabetes o intolerancia a la glucosa. De acuerdo con el diagnóstico actual de diabetes en la FQ según los criterios de la *North American Cystic Fibrosis Foundation* y la *American Diabetes Association* (ADA) mediante la hemoglobina glicada (HbA1c), la glucemia plasmática en ayunas o la prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas⁽⁷⁰⁾. Se realizó una clasificación en 3 grupos según presentaran una tolerancia normal a la glucosa, existiera intolerancia a la glucosa pero no precisaran de tratamiento o diabetes relacionada con la FQ cuando precisaran de tratamiento, ya fueran antidiabéticos orales o insulina. (Tabla 4)

CRIBADO Y CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS		RESULTADOS DE OGTT(0 Y 120 MIN)
2hOGTT		GB<126 mg/dl y 2 hOGTT <140 mg/dl
• TGN		
• DRFQ con GBA		GB ≥126 mg/dl y 2hOTTG≥200mg/dl
• DRFQ sin GBA		GB<126 mg/dl y 2hOTTG≥200mg/dl
• GBA		GB 100-125 mg/dl y 2 hOGTT <140mg/dl
• ITG		2hOTTG entre 140-199 mg/dl
• INDET		GB<126 mg/dl 2 hOGTT <140 mg/dl (algún valor intermedio, 30, 60,90 min OGTT ≥200 mg/dl)
HbA1c		> 6,5% (valores < 6,5% no lo excluyen)
○ DRFQ		
Glucemia al azar		≥200mg/dl + poliuria/polidipsia
○ DRFQ		

Tabla 4: Categorías diagnósticas de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según los resultados de la sobrecarga oral de glucosa (OGTT). *North American CF Consensus Conference, 2010.*

TGN: tolerancia normal a la glucosa; DRFQ con GBA: diabetes relacionada con la FQ con glucemia basal alterada; DRFQ sin GBA: diabetes relacionada con la FQ sin glucemia basal alterada; GBA: glucemia basal alterada; HbA1c: hemoglobina glicada; INDET: tolerancia a la glucosa indeterminada; ITG: intolerancia a la glucosa; 2hOGTT: test de sobrecarga oral de glucosa, con glucemia a los 0 y 120 minutos.

○ Alteraciones de la densidad mineral ósea (DMO): se recogieron los resultados de la densitometría ósea más próxima a la realización de las pruebas. Se determinó la DMO en columna lumbar y cadera no dominante. La valoración de la masa ósea se realizó mediante DEXA con Hologic QDR-1000, valorándose en la columna lumbar L2-L4, cadera total y cuello femoral. De acuerdo con la OMS⁽⁷¹⁾, se consideró osteoporosis cuando los valores de DMO en columna lumbar y/o en cadera total eran menores de -2,5 desviaciones estándar (DE) de la puntuación T, osteopenia

en valores comprendidos entre -1 y -2,5 DE y normalidad a los valores superiores a -1 DE⁽⁷²⁾. Los pacientes se clasificaron en tres categorías en función de los hallazgos de la DMO (normal, osteopenia y osteoporosis).

- Infección bronquial crónica. Se recogió la información microbiológica de los esputos de los pacientes, de acuerdo a los antecedentes microbiológicos recogidos en la historia clínica tras el cultivo y siembra en medios específicos de esputos de pacientes con FQ y se hizo una división según la infección que presentaran. Se definió infección bronquial crónica al aislamiento de un mismo germen en más del 50% de las muestras obtenidas en un año. Los microorganismos aislados fueron: HI, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a metilicina (SAMR), PA, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, Mycobacterias y Hongos.

- Complicaciones respiratorias no infecciosas:

- Hemoptisis masiva recidivante. Según se recogía en la historia, si habían sufrido episodios de hemoptisis grave previamente igual o superior a 400-600ml/día ó 150ml/h, independientemente de si hubiesen sido manejadas de modo conservador o habían requerido fibrobroncoscopia o embolización.

- Imágenes radiológicas: Se recogió la información de si el paciente había sufrido algún episodio de neumotórax o si presentaba alguna atelectasia en la radiografía de tórax.

- ABPA: Si cumplía los criterios de enfermedad recogidos en el consenso de FQ⁽⁷³⁾, según se recoge en la tabla 5. Independientemente de que estuviese en fase activa o en remisión, tal como se recogía en la historia clínica.

1. Deterioro clínico agudo-subagudo (tos, disnea, sibilancias, intolerancia al ejercicio, aumento de expectoración, deterioro funcional, asma inducida por el ejercicio) no atribuible a otras causas.
2. Concentración de IgE total sérica >1.000 UI/mL (2.400 ng/mL) a menos que el paciente esté recibiendo corticoides sistémicos. (Si fuera así habría que reevaluarlo cuando el tratamiento hubiera finalizado).
3. Reacción cutánea inmediata frente a <i>Aspergillus</i> (prick test > 3 mm de diámetro siempre que el paciente no esté tomando antihistamínicos sistémicos) o presencia in vitro de anticuerpos IgE frente a <i>A. Fumigatus</i>.
4. Precipitinas frente a <i>A. fumigatus</i> ó presencia in vitro de IgG sérica específica frente a <i>A. fumigatus</i>.
5. Nuevas o recientes alteraciones radiológicas (infiltrados o impactaciones de moco) en radiografía de tórax o bronquiectasias en TAC que no se hayan resuelto con antibioterapia y fisioterapia.

Tabla 5: Criterios diagnósticos de ABPA en pacientes con FQ. IgE:

Inmunoglobulina E; *A. Fumigatus*: *Aspergillus Fumigatus*; IgG: Inmunoglobulina G

○ Complicaciones digestivas: Se recogió de los antecedentes personales de los pacientes si habían sufrido episodios de pancreatitis previos, SOID o íleo meconial en la infancia.

○ IMC: calculado como el peso del individuo en Kg partido de la altura en metros al cuadrado, expresado en Kg/m². Se realizó la medición del peso y la altura en la consulta. Se dividió según IMC fuera <18,5Kg/m² o si era ≥18,5Kg/m², de acuerdo a los valores de desnutrición del consenso europeo⁽⁷⁴⁾.

○ Número de exacerbaciones en el último año y exacerbaciones que habían requerido tratamiento intravenoso (iv) en el último año.

○ Tratamiento habitual que recibían los pacientes.

2. PRUEBAS DE IMAGEN Y SITUACIÓN CLÍNICA:

- Sistema de puntuación de Shwachman–Kulczycki⁽⁷⁵⁾ (Tabla 6). Esta escala tiene una puntuación máxima de 100 y mínima de 20. Puntúa los aspectos de actividad general, exploración física, situación nutricional y hallazgos en la radiografía de tórax, siendo la puntuación mínima en cada apartado de 5 y la máxima de 25. Para determinar la puntuación de Shwachman se utilizó la imagen radiográfica más próxima al momento de la prueba.

Relación entre la desaturación nocturna y el test de la marcha en pacientes adultos con FQ

Grado	Puntos	Actividad general	Exploración física	Nutrición	Radiología
Excelente (86-100)	2 5	Completa: juega, va normalmente a la escuela, etc	Normal: no tose; pulso y respiración normales; pulmones limpios; postura adecuada.	Peso y talla por encima del P25; heces bien modeladas; masa y tono musculares normales.	Campos pulmonares limpios.
Bueno (71-85)	2 0	Carece de resistencia. Cansado al final del día. Buena asistencia escolar.	Pulso y respiración normales en reposo; tos y carraspera infrecuentes; no deformación digital; pulmones limpios; enfisema mínimo.	Peso y talla entre el P10 y P25. Heces ligeramente anormales; tono y masa muscular adecuados.	Mínimo engrosamiento de las imágenes broncovasculares; inicia enfisema.
Leve (56-70)	1 5	Reposa voluntariamente durante el día; se cansa con facilidad después de los esfuerzos; asistencia regular a la escuela.	Tose ocasionalmente por la mañana; respiraciones ligeramente aumentadas; enfisema leve; respiración ruidosa; raras veces estertores localizados; inicia deformidad digital en palillo de tambor.	Peso y talla por encima del P3; heces generalmente anormales, abundantes y poco moldeadas; si existe, distensión abdominal escasa; tono y masa musculares disminuidas.	Enfisema leve con atelectasias parcheadas; incremento de las imágenes broncovasculares.
Moderado (41-55)	1 0	Recibe las clases en su casa; disneico después de un corto paseo; descansa mucho.	Tos frecuente y productiva habitualmente; tiraje; enfisema moderado; puede existir deformidad torácica; estertores frecuentes; acropaquias 3-4+.	Peso y talla por debajo del P3; heces poco moldeadas, abundantes grasas y fétidas; músculos flácidos y masas musculares disminuidas; distensión abdominal leve o moderada.	Enfisema moderado; zonas difusas de atelectasia con áreas superpuestas sugerentes de infección; dilatación bronquial mínima.
Grave (<41)	5	Ortopneico, limitado a la cama o la silla	Tos severa en accesos, taquipnea con taquicardia y cambios pulmonares importantes; puede haber signos de insuficiencia cardíaca derecha; acropaquias	Malnutrición importante; gran distensión abdominal; prolapso rectal; heces grasas, fétidas, frecuentes y abundantes.	Alteraciones extensas con signos de obstrucción e infección; atelectasia lobar y bronquiectasias.

Tabla 6: Sistema de puntuación clínica de Shwachman–Kulczycki.

○ Puntuación de Brasfield. La puntuación se calculó según el sistema de puntuación radiológica de Brasfield⁽⁷⁶⁾, restando 25 a la puntuación total obtenida en cada lesión evaluada. (Tabla 7). Se utilizó la imagen radiográfica más próxima al momento de la prueba.

TIPO	DEFINICIÓN	PUNTUACIÓN
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada expresada como abombamiento esternal, aplanamiento diafragmático y/o cifosis dorsal	0 = Ausente 1 2 3 4
Marcas lineales	Densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial; pueden ser vistas como líneas paralelas ramificadas o como densidades redondeadas con engrosamiento de la pared bronquial	0 1 2 3 4
Lesiones nodulares y quísticas	Pequeñas y múltiples densidades redondeadas de 0.5 cm de diámetro o mayores con centro radiopaco o radiotransparente (no definidas como marcas lineales); los nódulos confluentes no deben clasificarse como lesión extensa	0 1 2 3 4
Lesiones extensas	Atelectasia o condensación lobar o segmentaria; incluye neumonía aguda	0 = Ausente 3 = Atelectasia lobar o segmentaria 5 = Atelectasias múltiples
Severidad general	Impresión de severidad global en la radiología	0 = Ausente 1 2 = severidad progresiva 3 4 5 = Complicaciones

Tabla 7: Sistema de puntuación radiológica de Brasfield.

○ Puntuación de Bhalla: El sistema de Bhalla⁽⁷⁷⁾ permite valorar el grado de afectación pulmonar y la evolución de los daños pulmonares provocados por la enfermedad en función de distintos hallazgos radiológicos en un TCAR. (Tabla 8). La puntuación global se obtiene restando a una puntuación máxima de 25, que correspondería a la mejor situación radiológica posible, la suma de los puntos obtenidos en cada uno de los apartados del sistema de Bhalla modificado⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾.

Relación entre la desaturación nocturna y el test de la marcha en pacientes adultos con FQ

PUNTUACIÓN	0	1	2	3
SEVERIDAD BRONQUIECTASIAS	AUSENTE	MEDIA (diámetro luz discretamente mayor que arteria adyacente)	MODERADA (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	GRAVE (luz>3 que diámetro arteria)
ENGROSAMIENTO PERIBRONQUIAL	AUSENTE	MEDIO (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente)	MODERADO (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	GRAVE (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso)
EXTENSIÓN BRONQUIECTASIAS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	6 a 9	>9
EXTENSION TAPONES MUCOSOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	6 a 9	>9
SACULACIONES/ABSCESOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	6 a 9	>9
GE DIVISIONES BRONQUIALES IMPLICADAS (bronquiectasias/taponos)	AUSENTE	>4ªGE	>5ªGE	>6ªGE
NÚMERO de BULLAS	AUSENTE	UNILATERAL (<4)	BILATERAL (<4)	>4
ENFISEMA (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1 a 5	>5	
ATELECTASIAS/ CONSOLIDACIONES	AUSENTE	SUBSEGMENTARIAS	SEGMENTARIAS/ LOBARES	
ATENUACIÓN MOSAICO/PATRÓN PERFUSIÓN	AUSENTE	1 a 5	>5	
ATRAPAMIENTO AÉREO	AUSENTE	1 a 5	>5	
NÓDULO ACINAR	AUSENTE	SUBSEGMENTARIAS/SEGMENTARIAS	LOBARES	
ENGROSAMIENTO SEPTAL INTRALOBAR	AUSENTE	SUBSEGMENTARIAS/SEGMENTARIAS	LOBARES	DIFUSO (>1LÓBULO)
INFILTRADO EN VIDRIO DESLUSTRADO	AUSENTE	SUBSEGMENTARIAS/SEGMENTARIAS	LOBARES	DIFUSO (>1LÓBULO)

Tabla 8: Sistema de puntuación de Bhalla modificado. GE: generación.

3. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS:

○ Espirometría: Se realizó en la consulta una espirometría a cada paciente mediante un espirómetro Vmax Sensormedics. Dicho aparato cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁽⁸⁰⁾, por la ATS⁽⁸¹⁾ y por la “European Respiratory Society” (ERS)⁽⁸²⁾. Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada fue el recomendado por el consenso ATS/ERS⁽⁸³⁾. Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho.

Se recogieron los datos de la capacidad vital forzada (FVC) en mililitros (ml) y en porcentaje respecto a un valor teórico para su edad, talla, peso y sexo, el FEV1 en ml y en porcentaje respecto a su teórico, y el cociente FEV1/FVC. La selección de los valores de la FVC y el FEV1 se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml).

○ Pletismografía: Se tomaron los resultados de la pletismografía previa realizada más cercana a la realización del estudio. Se realizó en un pletismógrafo (pletismógrafo corporal MasterScreen Body de Jager) de volumen constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la ERS⁽⁸²⁾. El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente son calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros. En dicho procedimiento, se instaba a los pacientes a realizar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a 1 seg⁽⁸⁴⁾. Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva

espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo, fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC)⁽⁸⁵⁾.

- Difusión: La determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se realizó mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0 de Jaeger, por la técnica de respiración única ("single-breath"). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron a las recomendaciones de la ERS⁽⁸⁶⁾. La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire.

- Gasometría arterial: Se realizó una gasometría arterial basal (gasómetro de Jaeger versión 5.0), previa a la realización de la prueba de la marcha, a los pacientes que aceptaron realizar la dicha técnica.

4. CALIDAD DE VIDA:

Para la valoración de la calidad de vida en los pacientes con FQ, se utilizó el cuestionario *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* (CFQ-R)⁽⁸⁷⁾ (Anexo I). El CFQ-R recoge información de los pacientes con FQ en 12 dominios: funcionamiento físico, rol, vitalidad, emocional, social, imagen corporal, trastornos alimentarios, carga del tratamiento, percepción de salud, peso, síntomas respiratorios y digestivos. Todos ellos fueron evaluados a lo largo de las 50 preguntas que forman el cuestionario y fueron divididos en 4 secciones: datos demográficos, calidad de vida, trabajo/escuela/actividades diarias y síntomas.⁽⁸⁸⁻⁹⁸⁾

La puntuación otorgada a cada respuesta varía de 1 a 4 puntos según la respuesta contestada:

- Preguntas 1-5: Mucha dificultad = 1, Algo de dificultad = 2, Un poco de dificultad = 3, Sin dificultad = 4.
- Preguntas 6-12: Siempre = 1, Con frecuencia = 2, A veces = 3, Nunca = 4.
- Preguntas 13-18 y 35: Se asigna la puntuación de la respuesta contestada.
- Preguntas 19-34: Muy verdadero = 1, Verdadero = 2, Falso = 3, Muy falso = 4.
- Preguntas 36-38: Siempre = 1, Con frecuencia = 2, A veces = 3, Nunca = 4.
- Preguntas 39-42: Mucho = 1, Algo = 2, Un poco = 3, Nada = 4.
- Pregunta 43: Claro = 1, Amarillo claro = 2, Amarillo-verdoso = 3, Verde con hilillos de sangre = 4, No sabe = 5.
- Preguntas 44-50: Siempre = 1, Con frecuencia = 2, A veces = 3, Nunca = 4.

Si el paciente dejaba en blanco alguna respuesta o contestaba varias opciones, no se asignaba ningún valor a la respuesta y después, en el cálculo final del apartado, se le asignaba el valor medio en dicho apartado. Existían varias respuestas a lo largo del cuestionario (6, 10, 13, 15, 17, 18, 23, 28, 30, 32, 34, 35 y 43) a las que se les asignaba una puntuación inversa de acuerdo a: 1 = 4, 2 = 3, 3 = 2, 4 = 1.

Los apartados incluyen las siguientes preguntas:

- ~ Funcionamiento físico: Preguntas 1-5, 13, 19 y 10.
- ~ Rol: Preguntas 35-38.
- ~ Vitalidad: Preguntas 6, 9-11.
- ~ Emocional: Preguntas 7-8, 12, 31 y 33.
- ~ Social: Preguntas 22-23, 27-30.
- ~ Imagen corporal: Preguntas 24-26.
- ~ Trastornos alimentarios: Preguntas 14, 21 y 50.
- ~ Carga del tratamiento: Preguntas 15-17.
- ~ Percepción de salud: Preguntas 18, 32 y 34.
- ~ Peso: Preguntas 39

- ~ Síntomas respiratorios: Preguntas 40-42, 44-46.
- ~ Síntomas digestivos: Preguntas 47-49.

Cada apartado puede alcanzar una puntuación que varía de 0-100, siendo 100 la puntuación máxima. Los resultados de cada apartado se calculan según la fórmula:

$\text{Puntuación del Apartado} = \frac{\text{Suma de las respuestas} - \text{Suma mínima posible (n x 1)}}{\text{Suma máxima posible (n x 4)} - \text{Suma mínima posible (n x 1)}} \times 100$
--

5. PRUEBA DE LA MARCHA DE LOS 6 MINUTOS:

El 6MWT se realizó siguiendo las indicaciones de la ATS⁽³⁶⁾. Se llevó a cabo a lo largo de un pasillo largo, llano, recto, de superficie dura y con poco tránsito. El pasillo era de más de 30 metros de longitud y los extremos estaban marcados con una cinta brillante con una línea que indicaba el principio y la vuelta. Antes de la prueba, los sujetos del estudio fueron estimulados para caminar lo más rápido posible, con la siguiente expresión estándar: “El objetivo de esta prueba es caminar lo más posible en seis minutos”. Durante la prueba, los pacientes fueron animados cada minuto con las siguientes frases estándar “Buen trabajo” y “Lo estás haciendo muy bien”. Además, eran informados del número de minutos que quedaban para finalizar la caminata. Si era necesario, se les permitía disminuir el ritmo de la marcha, pararse o descansar, aunque no se paraba el cronómetro y se les solicitaba que reiniciasen la caminata cuando se encontrasen mejor.

La SatO2 se registró de forma continua durante la prueba con un pulsioxímetro digital CMS50D. Los criterios para interrumpir la prueba fueron dolor torácico, disnea intolerable, calambres en piernas, agotamiento, diaforesis muy acusada o palidez. Según la normativa ATS, no se estableció un criterio de parada por la saturación de oxihemoglobina o por la frecuencia cardíaca.

Equipamiento requerido:

1. Cronómetro.
2. Conos de color para marcar puntos extremos del pasillo.
3. Sillas ubicadas de forma que el paciente pueda descansar.
4. Planilla de registro.
5. Pulsioxímetro.
6. Esfigmomanómetro y estetoscopio.
7. Escala de Borg.
8. Cinta adhesiva o adhesivos de color para marcar lugar de detención del paciente a los 6 min.
9. Tubo portátil de oxígeno.
10. Teléfono cerca.
11. Equipo de reanimación y camilla cerca.
12. Silla de ruedas disponible.

Preparación del paciente:

1. Vestir ropa cómoda holgada.
2. Usar zapatos planos apropiados para caminata rápida.
3. No suspender los medicamentos que usa habitualmente.
4. Comer ligero antes del examen.
5. No hacer ejercicio 2 horas antes de la realización del examen.

Se recogió la distancia caminada, la saturación de oxihemoglobina y la frecuencia cardiaca inicial, cada minuto de la prueba y la final, así como la puntuación de la disnea mediante la escala de Borg al inicio y al final de la caminata.

Se calcularon utilizando las ecuaciones de referencia, los valores medios y de referencia de la distancia recorrida en la prueba de la marcha según la edad, el sexo y la altura.

Se optó por la definición de desaturación en la prueba de la marcha de los 6 minutos, cuando la SatO₂ mínima de la prueba era $\leq 90\%$ o se producía una caída de más de 4 puntos entre la SatO₂ basal inicial y final⁽⁵⁵⁾.

Dado que el entrenamiento físico puede ocasionar una alteración de los resultados, se recogió información sobre el ejercicio físico diario. Se clasificó a los pacientes según caminaran más o menos de 1h diaria y según el ejercicio físico semanal de más o menos 2h por semana.

6. PULSIOXIMETRÍA NOCTURNA:

Para la monitorización nocturna de la saturación de oxígeno se utilizó un pulsioxímetro (PulseOx-7500) con un monitor dónde se recoge la SatO₂ y la frecuencia cardíaca y con un sensor de pinza digital. Los datos se almacenan en una tarjeta de memoria dónde se recogen los valores de la SatO₂ y de la frecuencia cardíaca obtenidos con intervalos de 1 segundo durante todo el tiempo del estudio. La representación gráfica de los valores se obtuvo mediante la utilización de un programa informático.



Figura 13: Imagen del Pulsioxímetro modelo PulseOx 7500.

Rangos de medida del pulsioxímetro:

- SatO₂: 40-99%.
- Frecuencia cardiaca: 40-250 lpm
- Discrepancia: $\pm 2\%$ saturación y $\pm 3\%$ frecuencia cardiaca.

Se consideraron significativas, desaturaciones de oxígeno iguales o mayores de un 4% con respecto a la saturación basal, por lo que el número de estos eventos que aparecían por hora de registro es lo que se conoce como índice de desaturación (ID). Los parámetros analizados de la pulsioximetría nocturna durante el sueño, fueron:

- SatO₂ mínima durante el sueño.
- ID.
- Porcentaje de tiempo de sueño con una SatO₂ inferior al 90% (T90).

Se definió desaturación en el estudio de sueño cuando el ID era mayor de 4 o cuando T90 era mayor del 5%, de acuerdo a lo recogido en estudios previos^(58,64-67).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron analizados con el paquete estadístico “Statistical Package for the Social Sciences” versión 15.0. (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos).

Se realizó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, determinando que la mayoría de las variables analizadas mostraban una distribución normal.

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó mediante el cálculo de las medias y las desviaciones estándar, y el de las variables cualitativas por el cálculo de los porcentajes.

Para los análisis de correlación y la comparación de medias se utilizó la prueba de T de student, la correlación de Pearson y el test de ANOVA.

Se consideró que existía significación estadística cuando la p era $<0,05$.



RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Según los criterios establecidos, se incluyeron en el estudio 57 pacientes, de los cuales 29 (50.9%) eran varones y 28 (49.1%) mujeres, con un edad media de 27.53 años (18-54 años). La mutación más frecuente era la F508del, siendo la forma de presentación más habitual la heterocigótica. En la tabla 9, se recoge la distribución genotípica de los pacientes del estudio.

Genotipo	Frecuencia	Porcentaje (%)
F508del/F508del	20	35,1
F508del/desconocido	14	24,6
F508del/G542X	5	8,8
Desconocido/desconocido	3	5,3
F508del/R334W	2	3,5
F508del/12-1GtoT	1	1,8
F508del/1717-1G-A	1	1,8
F508del/2789+5GtoA	1	1,8
F508del/3905insT	1	1,8
F508del/1148N	1	1,8
N1303K/712+1G>T	1	1,8
N1303K/3272-26A>G	1	1,8
1609delCA/1609delCA	1	1,8
L206W/S549R	1	1,8
V232/desconocido	1	1,8
2183AA->g/desconocido	1	1,8
G542X/desconocido	1	1,8

Tabla 9: Distribución de genotipos de los pacientes con FQ.

Las comorbilidades más frecuentes fueron, la insuficiencia pancreática (78,9%) y la diabetes (21.1%). Los gérmenes detectados en esputo de forma mayoritaria fueron *SA meticilin-sensible*, *PA* y *Haemophilus parainfluenzae*. Las complicaciones

respiratorias no infecciosas más frecuentes fueron la ABPA seguida de la hemoptisis. El IMC medio ($21,93 \text{ Kg/m}^2 \pm 2,89$) entraba dentro de los rangos de normalidad, pero un 10,5% de los pacientes presentaban un IMC menor de $18,5 \text{ Kg/m}^2$, considerándose dentro de los valores de desnutrición.

La media de exacerbaciones en el año previo fue de 2,58 (0-7), aunque muchas de las exacerbaciones no recibieron tratamiento intravenoso, siendo la media de ingresos hospitalarios de 0,37 (0-4).

Además de las enzimas pancreáticas y de los suplementos vitamínicos y dietéticos, los tratamientos más empleados fueron broncodilatadores, CI, antibióticos inhalados y el SSH. De los antibióticos nebulizados, el más utilizado fue la colistina, seguido de la tobramicina y el aztreonam. Es de destacar que cuando se realizó este estudio, el aztreonam estaba recientemente comercializado en España. Sólo 2 de los 57 enfermos con FQ estaban siendo tratados con antibióticos orales.

La puntuación media de Shwachman–Kulczycki fue de 82,12 ($\pm 11,88$).

En la tabla 10 se describen las características clínicas de los enfermos del estudio.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Comorbilidades		
• Insuficiencia pancreática	45	78,9
• Diabetes	12	21,1
• Osteoporosis	11	19,3
• Hemoptisis recidivante	11	19,3
• Neumotórax	2	3,5
• Atelectasia	3	5,3
• ABPA	15	26,3
• Pancreatitis	12	21,1
• SOID	7	12,3
• Íleo meconial en infancia	1	1,8
Infección Bronquial Crónica		
• <i>Staphylococcus aureus metiliclin-sensible</i>	28	49,1
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	36,8
• <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	8	14,0
• <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	7	12,3
• <i>Burkholderia cepacia</i>	7	12,3
• <i>Aspergillus</i>	6	10,5
• <i>Haemophilus influenzae</i>	5	8,8
• <i>Scedosporium apiospermum</i>	5	8,8
• SARM	4	7,0
• <i>Proteus</i>	3	5,3
• <i>Stenotrophomona maltophilia</i>	1	1,8
• <i>Mycobacterium intracellulare</i>	1	1,8
• <i>Mycobacterium Abscesus</i>	1	1,8
• <i>Escherichia Coli</i>	1	1,8
• <i>Mycobacterium avium</i>	0	0
Tratamiento habitual		
• Suero Salino Hipertónico	32	56,1
• DNAsa	16	28,1
• Broncodilatadores	45	78,9
• Corticoides inhalados	38	66,7
• Macrólidos	22	38,6
• Antibiótico inhalado	40	70,2
• Antibiótico oral	2	3,5
• Enzimas pancreáticos	50	87,7
• Acido ursodexosicólico	15	26,3
• Insulina	9	15,8
• Antidiabéticos orales	3	5,3
• Suplementos vitamínicos	54	94,7
• Suplementos dietéticos	20	35,1

Tabla 10: Características clínicas de los pacientes del estudio. ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica; SOID: Síndrome obstrucción intestinal distal; SARM: Staphylococcus aureus resistente metilicina.

2. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS Y FUNCIONALES.

La puntuación media del Brasfield según la imagen de la radiografía de tórax fue de 18,96 ($\pm 3,9$) y el Bhalla medio en la TC torácica de 14,74 ($\pm 3,75$).

Los valores medios de las pruebas funcionales respiratorias de los pacientes mostraban unos volúmenes pulmonares dinámicos inferiores a la población general, tanto en valores absolutos o como porcentajes de los valores de referencia.

Aunque la TLC se mantenía dentro de la normalidad en los pacientes del estudio, en el 75,4% de los pacientes se confirmaba la existencia de atrapamiento aéreo, lo que se reflejaba por valores más elevados del RV y de la relación RV/TLC. Por otra parte, el 71,9% de los enfermos presentaban hiperinsuflación pulmonar ($FRC > 120\%$).

De los 57 pacientes estudiados, sólo 47 autorizaron la realización de una gasometría arterial basal previa a la prueba de la marcha.

En las tablas 11 y 12, se muestran los resultados de la gasometría arterial basal y de las pruebas funcionales respiratorias de los pacientes del estudio.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
pH	7,38	7,49	7,42	,024
pCO ₂ (mmHg)	27	45	35,38	4,38
pO ₂ (mmHg))	61	106	79,46	10,88
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	18,00	29,10	23,20	2,52
SatO ₂ basal (%)	90	98	95,19	1,97

Tabla 11: Valores medios de la gasometría arterial basal. pH: potencial de hidrogeniones; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; HCO₃⁻: Bicarbonato; SatO₂: saturación de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio; mEq/l: miliequivalentes/litro.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FEV1 (ml)	900	4050	2373,16	738,81
% de FEV1 sobre el valor teórico	30	108	66,96	18,07
FVC (ml)	1890	5470	3519,30	860,90
% de FVC sobre el valor teórico	51	107	80,45	14,15
FEV1/FVC	40,79	97,08	67,53	11,05
% de FRC sobre el valor teórico	65,90	184,40	130,57	23,05
VR (ml)	1190	4110	2261,96	681,59
% de VR sobre el valor teórico	81,60	273,70	152,90	42,57
TLC (ml)	4020	8330	5770,78	1045,85
% de TLC sobre el valor teórico	83,60	124,40	104,34	11,96
VR/TLC	81,20	220,80	145,12	35,56
DLCO (mmol/min/kPa)	4,460	11,070	7,796	1,725
% de DLCO sobre el valor teórico	47,80	121,90	79,10	14,67
KCO (mmol/min/kPa/l)	1,330	4,650	1,873	0,526
% de KCO sobre el valor teórico	68,10	134,10	100,04	17,16

Tabla 12: Pruebas funcionales de los pacientes del estudio. FEV1: volumen espirado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; VR: volumen residual. FRC: Capacidad residual funcional. DLCO: Difusión de monóxido de carbono. KCO: Difusión de monóxido de carbono corregido por volumen alveolar. ml: mililitros; min: minutos; mmHg: milímetros de mercurio; l: litros.

3. CALIDAD DE VIDA SEGÚN RESULTADOS DEL CFQ-R.

De los 57 pacientes incluidos, sólo 50 cumplimentaron el cuestionario de calidad de vida CFQ-R, de los cuales el 97,3% eran de origen español. Sólo un 14% tenía estudios básicos, el resto tenían estudios superiores. La mayoría tenía trabajo estable o estudiaba, y sólo 1 paciente no estudiaba o trabajaba por su enfermedad. (Tabla 13).

Ocupación			
		Frecuencia (n)	Porcentaje válido (%)
Válidos	Escuela	18	36
	Busca trabajo	2	4
	Trabajo estable	26	52
	Ama de casa	2	4
	No estudia ni trabajo por su enfermedad	1	2
	No trabaja por otras razones	1	2
	Total	50	100
Perdidos		7	
Total		57	

Tabla 13: Nivel de ocupación de los pacientes con FQ.

Las puntuaciones medias en los distintos apartados del CFQ-R variaron entre 51,33 y 85,66, siendo las puntuaciones más bajas en las secciones de carga del tratamiento, peso, síntomas respiratorios y percepción de salud. En la tabla 14, se recogen las puntuaciones medias en los diferentes apartados del cuestionario.

Apartado del cuestionario	Puntuación media	Desv. típ.
Funcionamiento físico	76,41	19,29
Rol	85,66	13,88
Vitalidad	67,78	22,62
Emocional	78,26	19,50
Social	68,44	16,43
Imagen corporal	75,77	22,63
Alimentación	84,22	21,06
Tratamiento	51,33	19,93
Percepción de salud	58,33	27,20
Peso	63,99	39,17
Síntomas respiratorios	66,34	16,51
Síntomas digestivos	84,88	14,15

Tabla 14: Puntuaciones medias en los apartados del CFQ-R.

4. PRUEBA DE LA MARCHA.

De acuerdo con la definición de desaturación en el 6MWT, 11 pacientes (19,3%) presentaron desaturación en la prueba. (Tabla 15).

Desaturación 6MWT	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
SI	11	19,3
NO	46	80,7

Tabla 15: Frecuencia de desaturación en la prueba de la marcha.

En tabla 16 se recogen las puntuaciones medias de la saturación de oxígeno en cada minuto de la prueba de la marcha de los sujetos estudiados. Se alcanzaron saturaciones mínimas durante la prueba de hasta el 78% en algunos pacientes, sin tener que detenerse el 6MWT. No se observó menor desaturación en la marcha en los pacientes que realizaban ejercicio semanalmente o caminaban más de 1 hora a diario, ya que la diferencia no fue significativa ($p=0,06$, $p=0,72$, respectivamente).

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
SatO2 basal en test marcha (%)	95	99	97,35	1,07
SatO2 en test marcha min1 (%)	88	100	96,14	2,17
SatO2 en test marcha min2 (%)	85	99	94,75	3,45
SatO2 en test marcha min3 (%)	82	99	95,25	3,25
SatO2 en test marcha min4 (%)	83	99	95,07	3,09
SatO2 en test marcha min5 (%)	81	100	95,35	3,38
SatO2 en test marcha min6(%)	78	99	95,25	3,81
SatO2 mínima en test marcha (%)	78	98	93,70	3,73

Tabla 16: Puntuaciones medias de la saturación de oxígeno en cada minuto de la prueba de la marcha. SatO2: saturación de oxígeno; min: minuto.

En la figura 14, se representa la relación entre la desaturación en el 6MWT y la SatO2 mínima en dicha prueba. Se observa cómo los pacientes que desaturaban alcanzaban menores saturaciones.

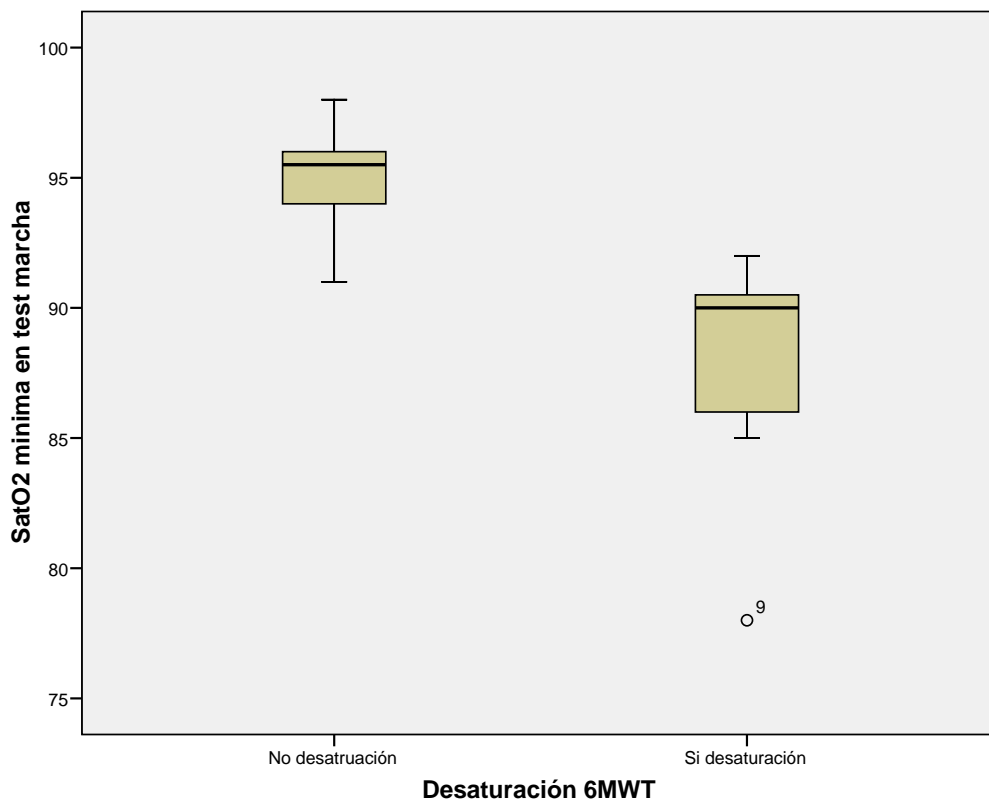


Figura 14: Relación entre la desaturación en el 6MWT y la SatO2 mínima en dicha prueba en los pacientes con FQ. SatO2: saturación de oxígeno.

En la tabla 17, se recogen los valores medios de la distancia recorrida en la prueba de la marcha. Aplicando las ecuaciones de referencia para calcular la distancia teórica para su edad, sexo y talla, se observó que los pacientes del estudio caminaban de media menos de la distancia teórica, pero superaban el límite inferior de la normalidad.

No se observaron diferencias significativas, según se muestra en la tabla 18, en las distancias recorridas entre los pacientes que desaturaban y los que no. Resulta paradójico que la media de la distancia recorrida por los pacientes que desaturaban era ligeramente superior a la de los pacientes que no desaturaban. Este hecho, quizás

pueda justificarse porque al intentar realizar un mayor esfuerzo para caminar más, se produjera desaturación.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Distancia recorrida test marcha (m)	395	780	595,26	82,79
Distancia teórica (m)	494	840	719,60	62,51
% a la distancia teórica	54,3	124,0	83,28	13,41
LIN de distancia teórica (m)	341	687	573,48	62,53
% a LIN distancia teórica	11,2	165,0	103,39	22,99

Tabla 17: Valores medios de la prueba de la marcha y de los valores teóricos.

LIN: límite inferior de la normalidad; m: metros.

	Desaturación 6MWT		
	Media (Des. Típ.)		
	NO	SI	p
Distancia recorrida el 6MWT (m)	594,13 (75,97)	600,00 (111,31)	,83

Tabla 18: Relación entre la distancia recorrida y la desaturación en el 6MWT en los pacientes con FQ.

5. PULSIOXIMETRÍA NOCTURNA.

La media de horas de sueño fue de 6h y 13 minutos. Sólo hubo que repetir un estudio de sueño por problemas técnicos al día siguiente de realizarse la prueba de la marcha y en 5 pacientes la duración del estudio del sueño fue menor de 4 horas. Basándonos en los estudios previos, se definió desaturación en el estudio de sueño cuando ID era mayor de 4 o cuando T90 era mayor del 5%. De acuerdo a esta definición, 33 pacientes del estudio (57,9%) presentaron desaturación nocturna medida por pulsioximetría. (Tabla 19).

Desaturación Nocturna	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
SI	33	57,9
NO	24	42,1

Tabla 19: Frecuencia de desaturación nocturna.

A continuación se muestran los resultados medios de la pulsioximetría nocturna en la tabla 20 y en las figuras 15, 16 y 17.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
ID	,10	31,30	6,44	6,51
SatO2 mínima durante sueño (%)	70	94	85,04	5,33
T90	,00	100,00	13,74	26,69

Tabla 20: Valores medios de la pulsioximetría nocturna. SatO2: Saturación de oxihemoglobina. T90: Tiempo de sueño con saturación de oxígeno < 90%; ID: Índice de desaturación

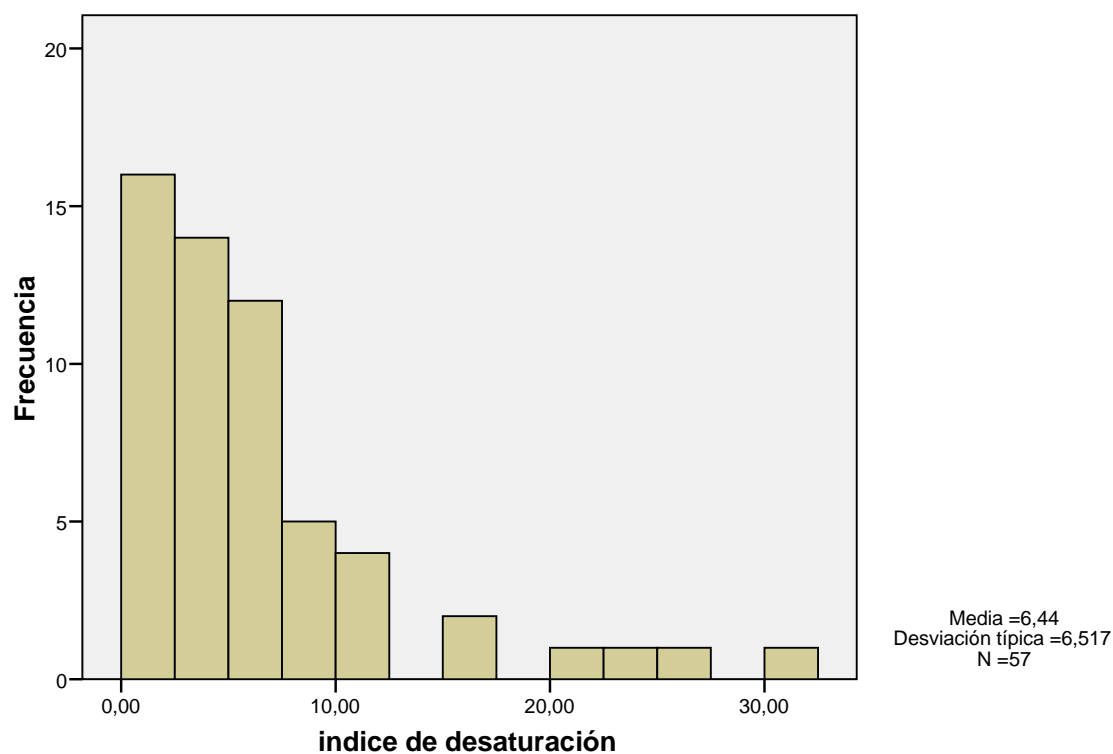


Figura 15: Representación del índice de desaturación nocturna de los pacientes con FQ.

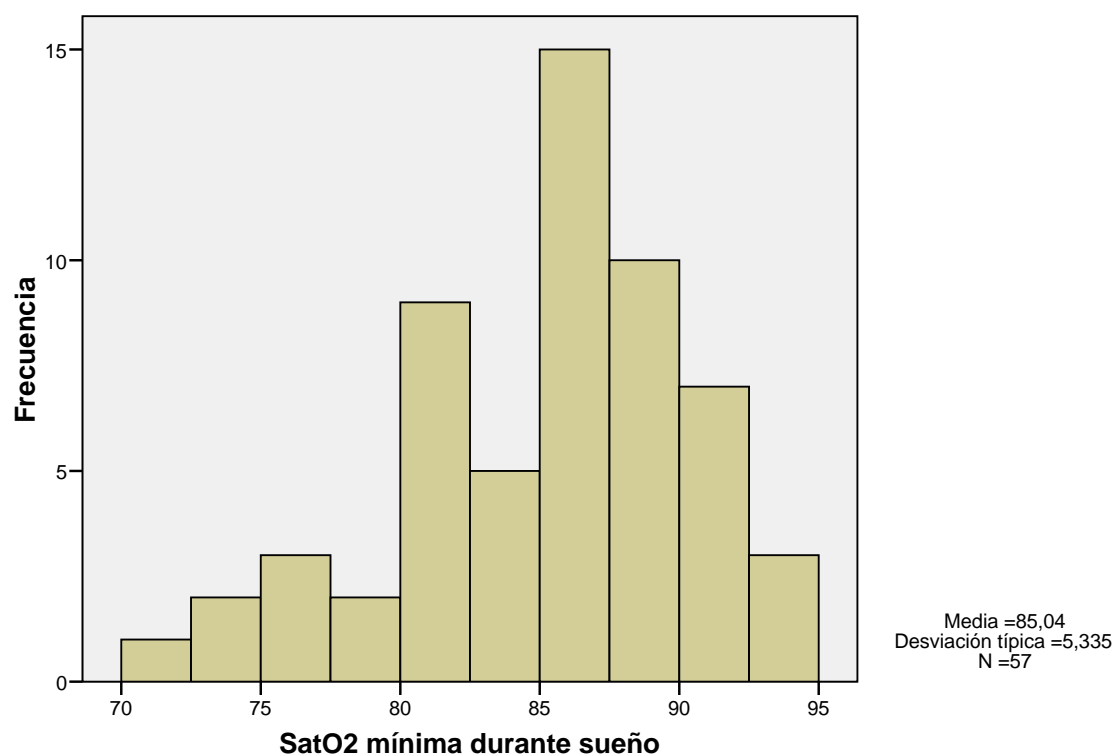


Figura 16: Representación de la saturación mínima de oxígeno durante el sueño en los pacientes con FQ. SatO2: saturación de oxígeno.

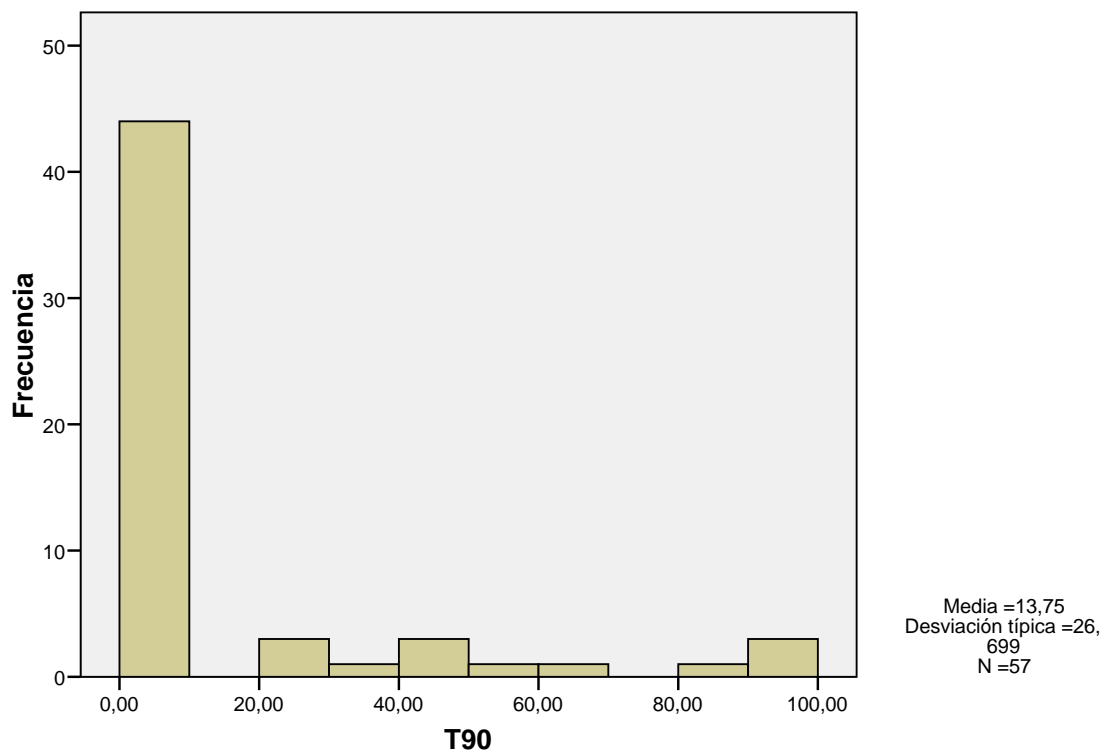


Figura 17: Representación del T90 en los pacientes con FQ.

6. RELACIÓN ENTRE LA PRUEBA DE LA MARCHA Y LA PULSIOXIMETRÍA NOCTURNA.

No se observó una relación estadística entre la desaturación durante el 6MWT y la desaturación nocturna ($p=0,267$), por lo que no se puede considerar un factor predictivo de la respuesta entre esos dos fenómenos. Entre los pacientes con desaturación en el 6MWT, un 72,7% tuvieron desaturación nocturna frente a un 27,3% que no la tuvieron, sin ser estas diferencias significativas. Un 14,03% de los pacientes presentaron desaturación en ambas pruebas. El riesgo de presentar desaturación nocturna cuando no desaturaban en el 6MWT fue del 75,8%.

La sensibilidad y la especificidad de la desaturación nocturna para predecir desaturación en la prueba de la marcha fueron del 12,5% y 75,8%, respectivamente. El valor predictivo positivo (VPP) fue de 72,7% y el valor predictivo negativo (VPN) de 45,65%.

En la tabla 21 y en la figura 18, se muestra la relación entre la desaturación nocturna y la desaturación en el 6MWT.

		Desaturación 6MWT	
		NO	SI
Desaturación Sueño	NO	21	3
	SI	25	8

Tabla 21: Relación desaturación nocturna y desaturación en el 6MWT.

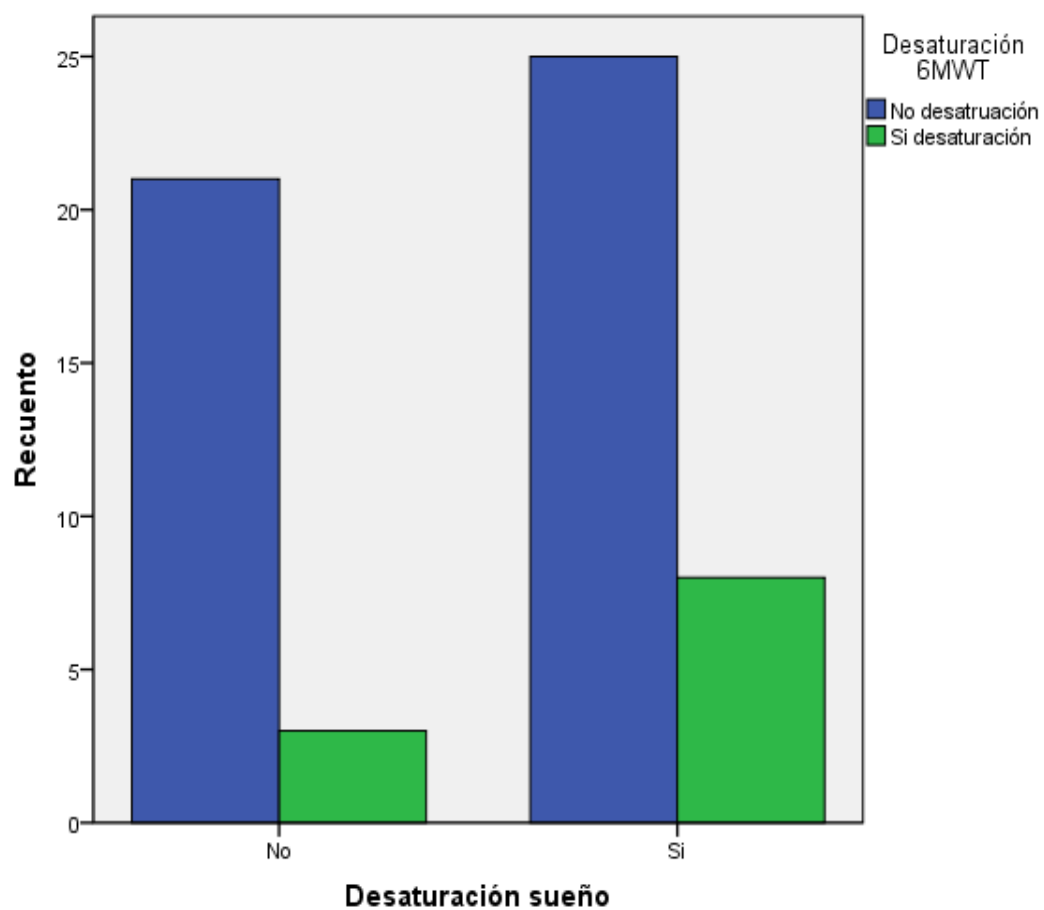


Figura 18: Relación desaturación nocturna y desaturación en el 6MWT.

7. RELACIÓN ENTRE LA PRUEBA DE LA MARCHA Y LOS PARAMETROS CLÍNICOS.

La media del %FEV1 sobre el teórico fue de $70,24 \pm 15,44$ en pacientes sin desaturación en el 6MWT frente a $53,26 \pm 22,39$ en pacientes con desaturación de la marcha ($p=0,004$). Fue mayor en pacientes sin desaturación que en pacientes con desaturación, de forma estadísticamente significativa. También fueron mayores de forma significativa la media de la difusión de los pacientes que no desaturaban en el 6MWT respecto a los que sí lo hacían, tanto en ml como en porcentaje respecto a su teórico, $p=0,041$ y $p=0,029$ respectivamente.

De los 47 pacientes a los que se les realizó la gasometría, 10 (21,2%) presentaba desaturación en el 6MWT. Los valores medios de la pO₂, pCO₂ y SatO₂ basal de la gasometría según la desaturación, quedan recogidos en la tabla 22, sin que existan diferencias significativas entre ambos grupos entre la pO₂ y la pCO₂, pero sí entre la SatO₂ basal ($p=0,07$, $p=0,68$ y $p=0,02$, respectivamente).

	Desaturación 6MWT		
	Media (Des. Típ.)		
	NO	SI	p
pO ₂ (mmHg)	80,93 (10,18)	74,02 (12,20)	,07
pCO ₂ (mmHg)	35,51 (4,59)	34,87 (3,65)	,68
SatO ₂ basal (%)	95,54 (1,69)	93,92 (2,47)	,02

Tabla 22: Relación entre valores de la gasometría y desaturación en el 6MWT.

pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SatO₂: saturación de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio.

Redondeando los resultados, los pacientes con $\%FEV1 \leq 55\%$ y $SatO_2$ basal medida por gasometría arterial $\leq 94\%$ tenían mayor riesgo de desaturación en el 6MWT.

A continuación en las figuras 19 y 20, se muestra la relación entre la desaturación en el 6MWT con distintos parámetros clínicos. En la figura 21, se representa la $SatO_2$ mínima en el 6MWT en función del $\%FEV1$ predicho de cada paciente.

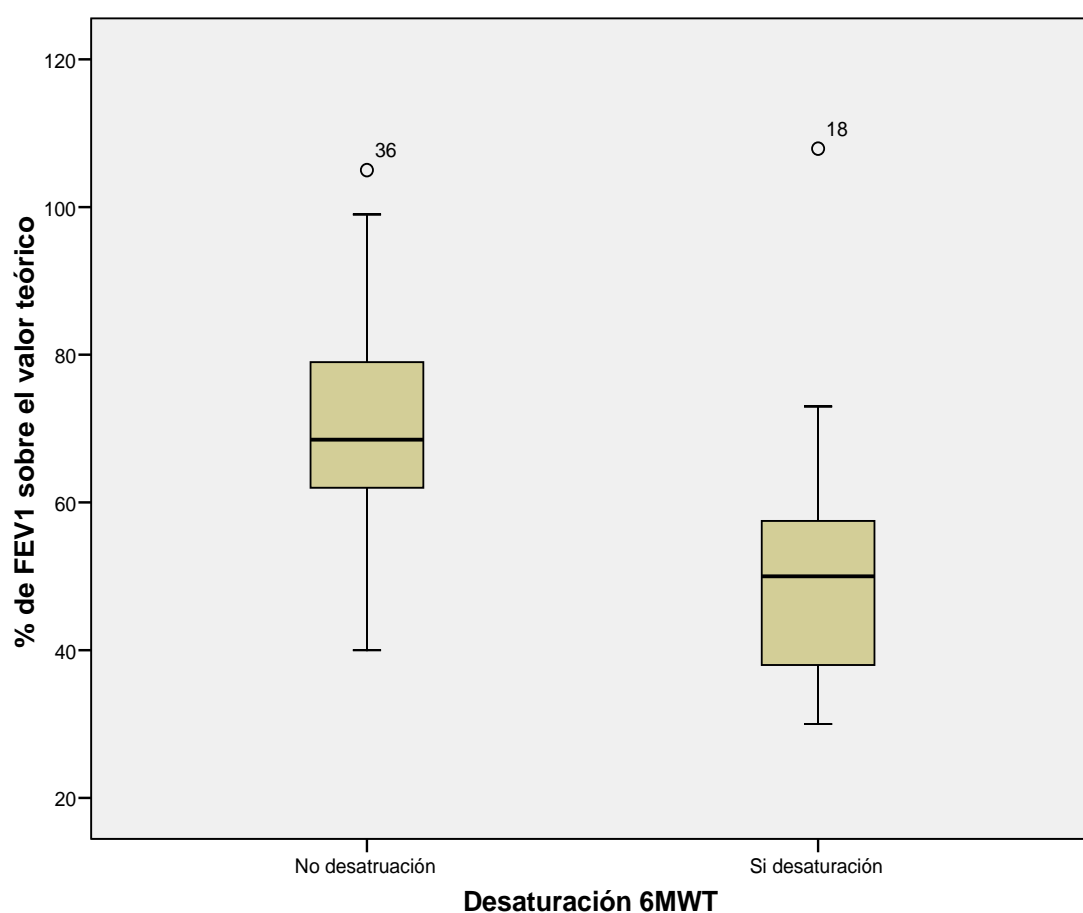


Figura 19: Relación entre $\%FEV1$ y desaturación en el 6MWT en los pacientes con FQ ($p=0,004$). FEV1: volumen espirado en el primer segundo.

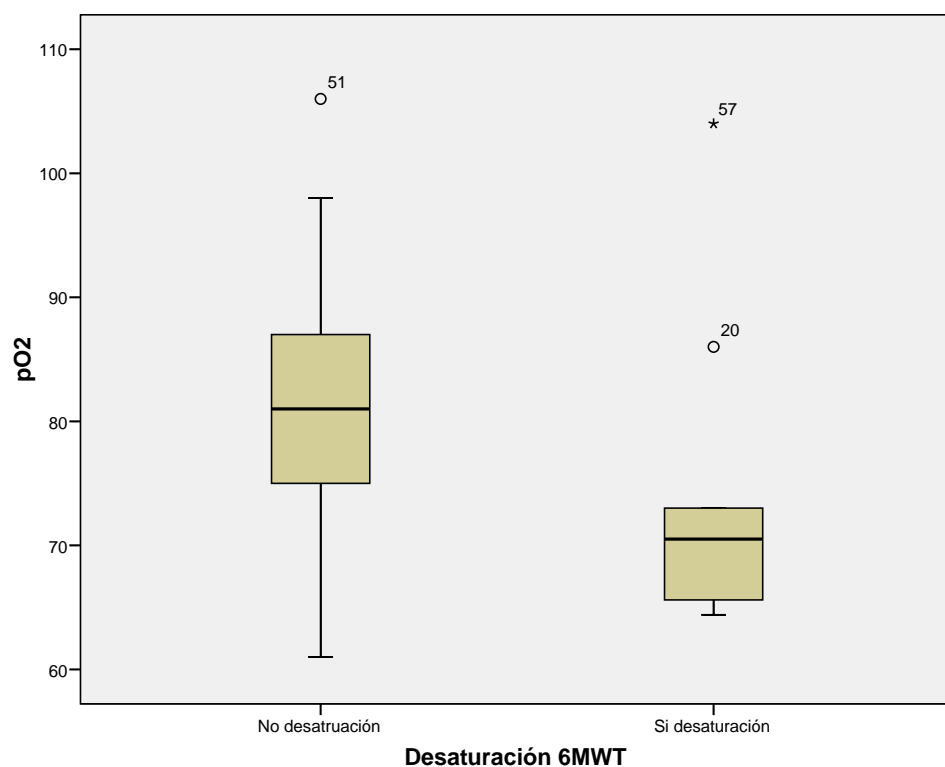


Figura 20: Relación entre la pO2 en la gasometría arterial y la desaturación en el 6MWT. pO2: presión arterial de oxígeno.

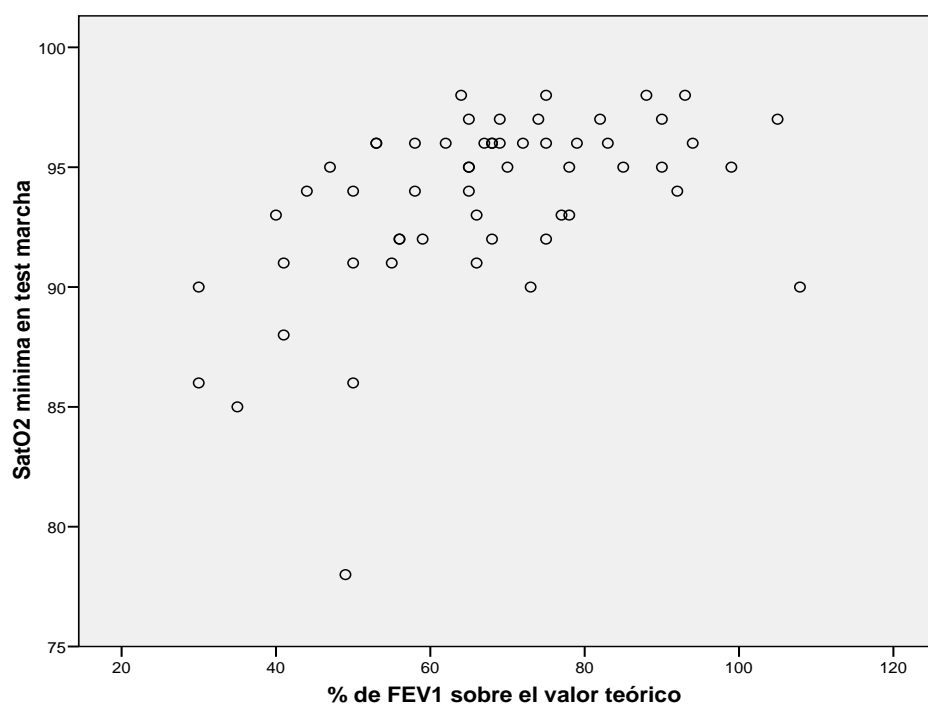


Figura 21: Saturación de oxígeno mínima en el 6MWT en función del %FEV1 predicho. FEV1: volumen espirado en el primer segundo. SatO2: Saturación de oxígeno.

En la tabla 23, se recoge la relación de las pruebas funcionales respiratorias de los pacientes del estudio según presentaran desaturación o no en el 6MWT.

	Desaturación 6MWT		
	Media (Des. Típ.)		
	NO	SI	p
FEV1 (ml)*	2503,70 ($\pm 714,53$)	1827,27 ($\pm 594,17$)	,004
% de FEV1 sobre el valor teórico*	70,24 ($\pm 15,44$)	53,26 ($\pm 22,39$)	,005
FVC (ml)*	3664,57 ($\pm 863,92$)	2911,82 ($\pm 537,47$)	,008
% de FVC sobre el valor teórico*	83,48 ($\pm 12,77$)	67,78 ($\pm 12,98$)	,001
FEV1/FVC*	68,76 ($\pm 9,30$)	62,37 ($\pm 16,07$)	,085
% de FRC sobre el valor teórico	129,22 ($\pm 22,70$)	136,42 ($\pm 25,02$)	,404
VR (ml)	2206,67 ($\pm 655,66$)	2520,00 ($\pm 780,64$)	,214
% de VR sobre el valor teórico*	148,32 ($\pm 41,56$)	174,25 ($\pm 43,06$)	,098
TLC (ml)	5771,90 ($\pm 1065,22$)	5765,56 ($\pm 1010,38$)	,987
% de TLC sobre el valor teórico	103,61 ($\pm 12,29$)	107,78 ($\pm 10,16$)	,347
VR/TLC	140,73 ($\pm 35,30$)	164,17 ($\pm 31,77$)	,074
DLCO (mmol/min/kPa)*	8,028 ($\pm 1736,98$)	6,738 ($\pm 1275,48$)	,041
% de DLCO sobre el valor teórico*	81,21 ($\pm 14,72$)	69,52 ($\pm 10,44$)	,029
KCO (mmol/min/kPa/l)	1,902 ($\pm 567,07$)	1,740 ($\pm 251,24$)	,406
% de KCO sobre el valor teórico	100,90 ($\pm 17,19$)	96,02 ($\pm 17,47$)	,444

Tabla 23: Relación de las pruebas funcionales respiratorias y la desaturación en el 6MWT. FEV1: volumen espirado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; VR: volumen residual. FRC: Capacidad residual funcional. DLCO: Difusión de monóxido de carbono. KCO: Difusión de monóxido de carbono corregido por volumen alveolar. ml: mililitros; min: minutos; mmHg: milímetros de mercurio; l: litros. *p<0,05

La puntuación media del apartado de síntomas respiratorios del CFQ-R en pacientes con desaturación en el 6MWT fue de $64,19 \pm 17,14$, siendo ligeramente menor que aquellos que no desaturaban, sin alcanzar una diferencia significativa ($p=0,67$). No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los apartados del cuestionario de los pacientes que presentaban desaturación nocturna respecto a los que no. (Tabla 24)

Apartado del cuestionario	Desaturación 6MWT		
	NO	SI	p
	Puntuación media (Desv. típ.)	Puntuación media (Desv. típ.)	
Funcionamiento físico	76,32 (18,82)	76,85 (22,54)	,941
Rol	84,34 (13,84)	91,66 (13,17)	,154
Vitalidad	66,66 (22,78)	73,14 (22,35)	,440
Emocional	77,72 (19,69)	80,74 (19,56)	,679
Social	67,07 (16,16)	74,69 (17,14)	,211
Imagen corporal	73,71 (22,87)	85,18 (20,03)	,171
Alimentación	82,92 (22,09)	90,12 (15,15)	,359
Tratamiento	49,86 (20,35)	58,02 (17,37)	,271
Percepción de salud	56,32 (26,38)	67,90 (30,65)	,250
Peso	65,04 (39,40)	59,25 (40,06)	,693
Síntomas respiratorios	66,79 (16,55)	64,19 (17,14)	,672
Síntomas digestivos	84,00 (14,06)	88,88 (14,69)	,354

Tabla 24: Relación de los parámetros del cuestionario CFQR y la desaturación en el 6MWT.

Tampoco se encontró una relación entre el IMC y el 6MWT ($p=0,23$), la media del IMC de los pacientes que presentaban desaturación en el 6MWT ($20,99 \pm 3,11$) fue menor que la de los pacientes que no lo hacían ($22,15 \pm 2,82$). Al clasificar a los pacientes según el grado de desnutrición, se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,044$) entre los pacientes desnutridos y los que no.

En la tabla 25 se muestra la relación entre algunas variables clínicas y la desaturación en el 6MWT.

		Desaturación 6MWT		p
		NO (n)	SI (n)	
Sexo	Varón	25	4	0,28
	Mujer	21	7	
Tipo de mutación	F508del/F508del	18	2	0,39
	F508del/otras	20	7	
	Otras/otras	8	2	
Insuficiencia pancreática	No	11	1	0,27
	Si	35	10	
Diabetes	No	29	7	0,95
	Si	10	2	
	Intolerancia glucosa	7	2	
IMC	< 18,5 kg/m ²	3	3	0,044
	≥ 18,5 kg/m ²	43	8	

Tabla 25: Variables clínicas y desaturación en el 6MWT. IMC: índice de masa corporal. F508del: delección de fenilalanina en posición 508, Kg: kilogramos; m: metros.

8. RELACIÓN ENTRE LA PULSIOXIMETRÍA NOCTURNA Y LOS PARÁMETROS CLÍNICOS.

No se encontró asociación ($p=0,3$) entre la desaturación nocturna medida por pulsioximetría con la función pulmonar (medida como %FEV1 sobre el valor teórico). El %FEV1 medio fue mayor en los pacientes que no presentaban desaturación ($69,75 \pm 14,44$) frente a los que desaturaban ($64,94 \pm 20,29$). Sin embargo, sí que se hallaron diferencias entre los pacientes en la FRC, fue mayor en los pacientes que desaturaban de forma estadísticamente significativa ($p=0,05$). La media de la FRC de los que desaturaban por la noche fue de $135,82 \pm 25,75$ respecto a los que no desaturaban que fue de $122,55 \pm 15,58$; por lo que, los pacientes que desaturaban presentaban mayor hiperinsuflación pulmonar.

De los 47 pacientes a los que se les realizó gasometría, 26 (55,3%) presentaba desaturación nocturna. Los valores medios de la pO_2 , pCO_2 y SatO2 basal de la gasometría según presentasen o no desaturación nocturna, quedan recogidos en la tabla 26, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos entre la pO_2 y la pCO_2 , pero no entre la SatO2 basal ($p=0,002$, $p=0,013$ y $p=0,055$, respectivamente). Los pacientes con desaturación nocturna tienen niveles medios más bajos de oxígeno y más altos de monóxido de carbono que los que no desaturan.

	Desaturación nocturna		
	Media (Des. Típ.)		
	NO	SI	p
pO_2 (mmHg)	84,65 (9,61)	75,26 (10,15)	,002
pCO_2 (mmHg)	33,64 (3,71)	36,78 (4,44)	,013
SatO2 basal (%)	95,8 (1,76)	94,70 (2,02)	,055

Tabla 26: Relación entre valores de la gasometría y desaturación nocturna. pO_2 : presión parcial de oxígeno; pCO_2 : presión parcial de dióxido de carbono; SatO2: saturación de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio.

En la tabla 27, se recoge los resultados de las pruebas funcionales respiratorias de acuerdo a que los pacientes presentaran o no desaturación nocturna.

	Desaturación Nocturna		
	Media (Des. Típ.)		
	No	Si	p
FEV1 (ml)	2315,83 (±416,99)	2414,85 (±908,84)	,622
% de FEV1 sobre el valor teórico	69,75 (±14,44)	64,94 (±20,29)	,326
FVC (ml)	3361,25 (±619,87)	3634,24 (±994,23)	,241
% de FVC sobre el valor teórico	83,32 (±11,80)	78,36 (±15,47)	,195
FEV1/FVC	69,16 (±9,76)	66,34 (±11,91)	,347
% de FRC sobre el valor teórico*	122,55 (±15,58)	135,82 (±25,75)	,050
VR (ml)*	1916,19 (±459,36)	2504,00 (±712,93)	,002
% de VR sobre el valor teórico	140,50 (±27,68)	161,57 (±49,06)	,082
TLC (ml)*	5294,76 (±948,61)	6104,00 (±993,13)	,005
% de TLC sobre el valor teórico	104,49 (±10,51)	104,25 (±13,06)	,945
VR/TLC	133,63 (±29,88)	152,65 (±37,42)	,070
DLCO (mmol/min/kPa)	7,695 (±1640,29)	7,863 (±1805,20)	,739
% de DLCO sobre el valor teórico	81,69 (±13,11)	77,38 (±15,61)	,314
KCO (mmol/min/kPa/l)	2,032 (±771,33)	1,767 (±221,13)	,081
% de KCO sobre el valor teórico	96,81 (±20,98)	102,30 (±13,84)	,266

Tabla 27: Relación de las pruebas funcionales respiratorias y la desaturación nocturna. FEV1: volumen espirado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; VR: volumen residual. FRC: Capacidad residual funcional. DLCO: Difusión de monóxido de carbono. KCO: Difusión de monóxido de carbono corregido por volumen alveolar. ml: mililitros; min: minutos; mmHg: milímetros de mercurio; l: litros. *p<0,05

A modo de resumen, los pacientes con $pO_2 \leq 75$ mmHg y $pCO_2 \geq 36$ mmHg en la gasometría arterial basal tienen mayor riesgo de desaturación nocturna. Aquellos que muestren hiperinsuflación pulmonar, con $\%FRC \geq 135\%$ van a tener más predisposición a presentar desaturación durante la noche. Aunque el $\%FEV1 \leq 65\%$ no se puede considerar un factor predictor porque no muestra una diferencia significativa, sirve como indicador de una mayor tendencia a la desaturación nocturna.

La relación entre la desaturación nocturna y el dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida (CFQ-R) no fue significativa ($p=0,44$). La puntuación media del apartado respiratorio fue menor en los pacientes que presentaban desaturación ($64,74 \pm 16,41$) frente al resto de los pacientes ($68,35 \pm 16,78$). Sí que se encontró una relación significativa con otros ítems del cuestionario como fueron funcionamiento físico ($p=0,041$), emocional ($p=0,032$), imagen corporal ($p=0,034$) y digestivo ($p=0,005$). (Tabla 28).

Apartado del cuestionario	Desaturación nocturna		
	NO	SI	p
	Puntuación media (Desv. típ.)	Puntuación media (Desv. típ.)	
Funcionamiento físico*	82,42 (13,87)	71,29 (21,90)	,041
Rol	87,31 (12,53)	84,25 (15,03)	,443
Vitalidad	70,65 (21,88)	65,51 (23,32)	,422
Emocional*	84,63 (14,27)	72,83 (21,87)	,032
Social	68,83 (16,72)	68,10 (16,49)	,877
Imagen corporal*	83,09(18,00)	69,54 (24,57)	,034
Alimentación	87,43 (18,13)	81,48 (23,26)	,324
Tratamiento	54,10 (20,73)	48,97 (19,30)	,369
Percepción de salud	56,52 (28,80)	59,76 (26,29)	,674
Peso	68,11 (38,24)	60,49 (40,33)	,499
Síntomas respiratorios	68,35 (16,78)	64,74 (16,41)	,440
Síntomas digestivos*	90,82 (9,85)	79,83 (15,42)	,005

Tabla 28: Relación de las puntuaciones del CFQ-R y la desaturación nocturna.

*p<0,05

No existe asociación entre la desaturación nocturna y el IMC ($p=0,42$). El IMC medio de los pacientes que presentaban desaturación nocturna fue de $22,19 \pm 3,15$ frente a los que no desaturaban $21,57 \pm 2,49$. Tampoco se hallaron diferencias entre los pacientes que mostraban desnutrición y los que no.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la desaturación nocturna según el sexo ($p=0,024$), según se muestra en la tabla 29 y la figura 22. Los varones presentaron mayor desaturación nocturna.

	Desaturación Nocturna		p
	NO (n)	SI (n)	
Varón	8	21	0,024
Mujer	16	12	

Tabla 29: Relación entre desaturación nocturna y sexo.

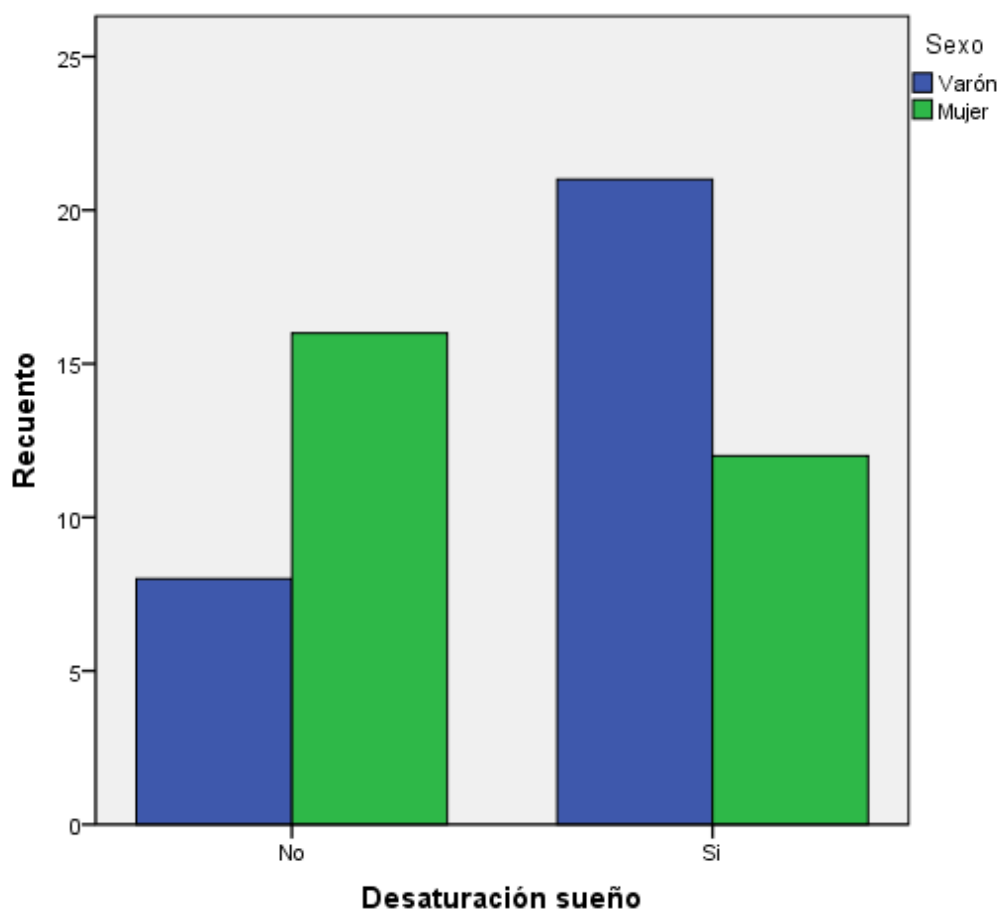


Figura 22: Relación entre desaturación nocturna y sexo.

No encontró relación entre la desaturación nocturna y otras variables como el tipo de mutación, la insuficiencia pancreática o la diabetes. (Tabla 30)

		Desaturación Nocturna		
		NO (n)	SI (n)	p
Tipo de mutación	F508del/F508del	10	10	0,66
	F508del/otras	10	17	
	Otras/otras	4	6	
Insuficiencia pancreática	No	5	7	0,97
	Si	19	26	
Diabetes	No	17	19	0,39
	Si	3	9	
	Intolerancia glucosa	4	5	
IMC	< 18,5 kg/m ²	3	3	0,67
	≥ 18,5 kg/m ²	21	30	

Tabla 30: Relación entre variables clínicas y desaturación nocturna. IMC: índice de masa corporal. F508del: delección de fenilalanina en posición 508, Kg: kilogramos; m: metros.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

A. RESULTADOS PRINCIPALES.

Las desaturaciones que se observan en el 6MWT en los pacientes con FQ no pueden predecir las desaturaciones durante la noche.

Podemos considerar que el %FEV1, el %DLCO, la SatO2 basal en la gasometría arterial y el estado nutricional son factores que influyen en la desaturación en el 6MWT, siendo los pacientes con %FEV1 \leq de 55%, %DLCO \leq de 70%, SatO2 basal \leq de 94% y un IMC \leq 18,5Kg/m², los que tienen mayor riesgo de desaturación. Por otro lado, tener una pO2 \leq 75mmHg y una pCO2 \geq 36 mmHg en la gasometría arterial y cierto grado de hiperinsuflación (%FRC \geq 135%), favorecen la desaturación nocturna en los pacientes con FQ.

La desaturación nocturna altera la calidad de vida en los pacientes con FQ reflejándose en los resultados de ciertos parámetros del CFQ-R. Sin embargo, esta afectación no se produce por la desaturación en el 6MWT.

B. DISCUSION DE LOS MÉTODOS

Diversos aspectos relacionados con la metodología de nuestro estudio requieren un comentario específico.

1. Sujetos del estudio

Consideramos que los pacientes seleccionados con FQ constituyen una muestra representativa de la población global de adultos con FQ. Los sujetos del

estudio pertenecen a un grupo de enfermos controlados periódicamente en la Unidad de adultos de FQ del Hospital Universitario de La Princesa procedentes tanto de la Comunidad Autónoma de Madrid como de otras comunidades, al ser este Hospital un centro de referencia para esta enfermedad.

Por otra parte, el grupo de enfermos con FQ abarca un grupo heterogéneo de pacientes de ambos sexos y con un rango de edad relativamente amplio, si bien todos mayores de 18 años. Además, presenta una distribución de las mutaciones semejante a la del resto de pacientes de la población española.

Es de destacar que los estudios realizados hasta el momento, según la información de que disponemos, han sido realizados en la mayoría de los casos en pacientes en edad pediátrica, existiendo poca información en la población adulta con FQ.

No obstante, deben ser consideradas algunas posibles limitaciones. Se trata de una población adulta en situación estable, muchos de los pacientes con una situación respiratoria óptima y se excluyeron los que estaban con oxigenoterapia domiciliaria. La exclusión del estudio del grupo de enfermos más graves podría originar una infravaloración del verdadero impacto de la enfermedad sobre la tolerancia al ejercicio en la prueba de la marcha y la desaturación nocturna.

2. Diseño

Por razones de factibilidad, se ha optado por un diseño ambispectivo (transversal y retrospectivo), con objeto de obtener una estimación de las variables analizadas en un momento concreto de la evolución de la enfermedad. Parece claro que un diseño longitudinal, con la repetición de estas medidas a lo largo de los años, podría proporcionar una mayor información.

Debido a la limitada prevalencia de la enfermedad, a la colaboración de los pacientes y a los medios disponibles, el periodo necesario para reclutar a todos los pacientes con FQ que participaron fue de 18 meses. Además, se requirió que todos los enfermos estuvieran clínicamente estables en el momento de la inclusión con las dificultades que esto conlleva, especialmente en los meses de otoño e invierno.

3. Determinaciones

La información relativa al número de exacerbaciones, tratamientos intravenosos u hospitalizaciones se recogió directamente de los pacientes y se corroboró con la información de la historia clínica, en la intranet hospitalaria, para evitar errores relacionados con la memoria o percepción de la enfermedad.

Los valores del IMC se obtuvieron de la información recogida en la visita del estudio, al igual que los datos de la espirometría. Las determinaciones de otras pruebas como el Bhalla, el Brasfield, la puntuación de Shwachman–Kulczycki y del CFQ-R se recogieron de las mediciones más próximas a la visita del estudio, por lo que podría ser una debilidad del estudio, al no recoger los resultados en el momento exacto del estudio.

Un factor que podría interferir en los resultados de la prueba de la marcha sería el entrenamiento físico de los pacientes, por lo que se recogió información sobre el tiempo caminando al día (mayor o menor de 1 hora) y la actividad física semanal (mayor o menor de 2 horas). Pero en nuestro estudio, como ya hemos comentado en los resultados, no se objetivaron diferencias entre los pacientes.

C. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

DESATURACIÓN NOCTURNA Y 6MWT.

La pulsioximetría nocturna, cuenta con las ventajas de la sencillez de la prueba para los pacientes, es un método no invasivo, se puede realizar en su domicilio sin problemas tras una breve explicación de su funcionamiento, no requiere ingreso hospitalario y no suele ocasionar molestias al paciente mientras descansa. Además, su fácil análisis e interpretación permite obtener los resultados de forma rápida en la misma consulta. Las limitaciones de la prueba respecto a la poligrafía son la incapacidad de distinguir una apnea obstructiva del sueño de una hipoventilación en el contexto de la enfermedad pulmonar de la FQ como causa de las desaturaciones⁽⁹⁹⁾, pero compensa dicha limitación su uso más sencillo y el costo adicional que supone realizar los estudios de sueño. Teniendo en cuenta esto, la oximetría nocturna parece ser una prueba de valoración útil para detectar la hipoxemia durante el sueño. Estudios previos como el de Montgomery et al⁽⁶⁵⁾, utilizaron la pulsioximetría nocturna para detectar desaturación. En este estudio, concluyeron que los pacientes con FQ con una $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ diaria presentaban más del 80% del tiempo de sueño con $SatO_2 < 90\%$. Resultados similares se encontraron en nuestro estudio, los pacientes con $PaO_2 < 75\text{mmHg}$ presentaban desaturación nocturna.

En cuanto a la definición de desaturación de oxígeno durante el sueño, no existe una definición universalmente aceptada y se han descrito diversos criterios para definirla. Incluyen medir los niveles mínimos de oxígeno en sangre durante el sueño, los niveles medios de oxígeno durante el sueño, el T90 y el ID durante el sueño.⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾ Una falta de definición *standard* dificulta la descripción de la prevalencia de la hipoxemia y desaturación de la FQ en la práctica clínica, y puede haber conducido tanto a un infradiagnóstico como a un subtratamiento de esta entidad clínica potencialmente importante. Nosotros definimos la desaturación nocturna^(58,64-67) como >

5% del tiempo de sueño con $\text{SatO}_2 \leq 90\%$ basándonos en estudios previos en FQ y además, incluimos un $\text{ID} > 4$ de acuerdo a estudios de poligrafía y pulsioximetría nocturna en otras patologías.

Por otro lado, en nuestro estudio se optó por el 6MWT como prueba de esfuerzo pese a que el *gold estándar* es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Se optó por esta prueba por su sencillez y rapidez, así como la capacidad de realizarse en cualquier centro^(47,102-104). Por el contrario, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar implica analizar los gases inhalados y exhalados en cada respiración hasta el punto de esfuerzo máximo, por lo que conlleva una monitorización constante. El volumen de oxígeno respirado durante el ejercicio, así como el volumen de dióxido de carbono exhalado, son monitorizados con una carga de esfuerzo creciente, permitiendo medir el consumo máximo de oxígeno ($\text{VO}_{2\text{max}}$) y, además, se monitorizan los niveles de oxígeno en sangre durante la prueba.

En la población con FQ, la tolerancia al ejercicio se asocia al pronóstico y a la supervivencia, y la actividad física regular se sabe que juega un papel importante en el manejo de la FQ. Sin embargo, la adherencia a los programas de ejercicio es baja en los pacientes con FQ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾. Los protocolos de pruebas de ejercicio dependen de las instalaciones y nivel de experiencia disponibles en cada centro de FQ. Es más habitual que se realice el 6MWT o la prueba de *step* de tres minutos (subir y bajar un peldaño durante tres minutos). La limitación de estas últimas pruebas es que son consideradas submáximas, exceptuando en aquellos pacientes con una FQ grave, y puede que con ellas no se observen desaturaciones clínicas potencialmente significativas. Sin embargo, compensa esta limitación la sencillez de la realización de la prueba, la duración y los pocos medios necesarios que se requieren. Al ser una prueba que sólo dura 6 minutos, aunque haya que repetirla en 2 ocasiones y haya que dejar un tiempo de descanso entre ambas pruebas, no precisa de mucho tiempo de dedicación por parte de los pacientes y del personal que lo realiza. Además, sólo se precisa de un pulsioxímetro y un cronómetro como materiales para su realización y, en cuanto a las

instalaciones, sólo de un pasillo de al menos 30 m, lo que facilita que sea una prueba mucho más asequible y posible de realizar en cualquier centro.

La desaturación durante el ejercicio se define como una caída de la SatO₂ durante el ejercicio de un 4% o superior respecto a la SatO₂ al comienzo del ejercicio^(55,107). Esta es una definición que también se usa en pacientes sanos. Al igual que con la definición de desaturación nocturna tiene sus controversias, ya que, si la caída en la SatO₂ oscila del 95% al 88%, se podría considerar que existe un descenso significativo en la concentración de oxígeno en la sangre arterial, pero si la SatO₂ cae del 99% al 95% al final del ejercicio, aunque se cumpliría la definición, el significado sería más incierto. Se necesita profundizar en este aspecto para establecer unos criterios más claros y significativos de la consideración de “desaturación”.

La combinación de estas dos pruebas, 6MWT y pulsioximetría nocturna, supone un conjunto de estudios sencillos, asequibles y de fácil interpretación, lo que aporta una información útil y relevante en el seguimiento y evolución de los pacientes con FQ.

No existen trabajos previos que valores en población adulta con FQ la desaturación en el 6MWT como predictor de desaturación nocturna medida por pulsioximetría.

Un estudio, en algunos aspectos similar al nuestro, es el de Frangolias D et al⁽⁵⁸⁾, realizado en 70 pacientes adultos con FQ y con un %FEV1 medio del 55,7% (21-113). Este estudio tenía como objetivo predecir la desaturación nocturna utilizando parámetros clínicos y una prueba de esfuerzo, para lo que se utilizó una prueba de bicicleta. Para el estudio nocturno, al igual que en nuestro trabajo, se utilizó un pulsioxímetro digital. Se definió como desaturación nocturna una SatO₂ < 90% durante > 5% del tiempo de sueño, es decir, un T90 > 5%. En dicho trabajo se observó que aproximadamente el 40% de los pacientes presentaban desaturaciones nocturnas, siendo estos resultados algo inferiores a los nuestros (57,9%). Al igual que en nuestras conclusiones se relacionó la desaturación nocturna con parámetros clínicos,

espirométricos y radiológicos, pero sin poder encontrar un factor predictor de desaturación nocturna. El 36% de los pacientes con FQ del estudio con una SatO₂ < 93% en reposo presentaban hipoxemia por la noche. También se concluyó⁽⁵⁸⁾ que no era frecuente la desaturación nocturna en pacientes con %FEV₁ superior al 65% y que es esperable cuando la SatO₂ basal es < 93%. Estos resultados también son concordantes con los nuestros. Los pacientes con desaturación nocturna de media suelen presentar un %FEV₁ inferior al 65%, junto con una pO₂ ≤ 75mmHg y una SatO₂ basal < 94%.

El trabajo de Martin C et al⁽⁵⁴⁾, realizado también en 286 pacientes adultos con FQ (23-33 años) en situación estable y con distinto grado de obstrucción pulmonar, en el que se valoró la información aportada por el 6MWT en FQ, demostró que los pacientes que caminaban una distancia menor o igual a 475m o una desaturación (SatO₂ ≤ 90%) durante la prueba, se asociaba a mayor riesgo de muerte sin trasplante o de trasplante pulmonar.

Según los resultados del estudio de Coffey MJ et al⁽¹⁰⁸⁾, la hipoxemia en la FQ tiene lugar con mayor frecuencia durante el sueño que durante el ejercicio, lo cual sugiere que los estudios de sueño pueden estar indicados en los pacientes con FQ con hipoxemia durante el ejercicio. Sin embargo, es probable que los mecanismos de hipoxemia durante el ejercicio difieran de aquellos durante el sueño, de acuerdo a los resultados obtenidos y la ausencia de correlación que hay entre las mediciones en los estudios. Otra justificación de la ausencia de correlación sería que la hipoxemia puede ocurrir durante el sueño en aquellos que tienen una prueba de ejercicio normal, debido a que el tipo de prueba de ejercicio realizada o la voluntad del paciente son, en ocasiones, con un esfuerzo submáximo.

Con frecuencia se considera el 6MWT un ejercicio submáximo en los enfermos con FQ, aunque esto no es así si se trata de pacientes mayores y con peor función pulmonar. Existen estudios que muestran resultados discrepantes, por lo que probablemente se necesiten más trabajos en pacientes con FQ y el 6MWT para

obtener resultados más concluyentes. En el estudio de Gruet M et al⁽¹⁰⁵⁾ se vio que los enfermos con FQ tenían peores resultados que los controles, a diferencia de trabajos previos como el de Chetta et al⁽¹⁰⁹⁾. El estudio realizado por Gruet M et al⁽¹⁰⁵⁾ comparaba 2 grupos de pacientes, 23 adultos con FQ cuya media de edad era $27,9 \pm 6,8$ años y 17 controles de edad media $29,7 \pm 11$ años, a los que se realizaba una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con cicloergómetro y un 6MWT para determinar si la frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante 6MWT se puede utilizar para predecir la frecuencia cardíaca determinada en el umbral de intercambio de gases durante una prueba de ejercicio cardiopulmonar máxima en pacientes con FQ. Se observó que 1/3 de los pacientes con FQ presentaba desaturación en el 6MWT pero no en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Además estos pacientes caminaban menos que el grupo control. Los resultados de este estudio sugieren que el 6MWT detecta mejor la desaturación que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima. Sin embargo, en el estudio de Chetta et al⁽¹⁰⁹⁾, realizado en 25 pacientes adultos con FQ con edades entre 18 y 39 años y 22 voluntarios sanos con una edad entre 20 y 45 años a los que se les realizó un 6MWT, se observó que los pacientes con FQ con función pulmonar leve-moderada recorrían la misma distancia que el grupo control de sujetos sanos, con una compensación cardiaca normal, pero experimentaban una caída significativa en la saturación de oxígeno y una mayor percepción de la disnea durante el ejercicio. La función pulmonar en reposo se relacionó con la saturación de oxígeno y la percepción de disnea durante la prueba, pero sólo contribuyó significativamente a la predicción de la saturación de oxígeno. Se concluye que el 6MWT podría ser valioso para la identificación de pacientes que podrían experimentar desaturación de oxígeno y disnea durante actividades diarias que requieran un mayor esfuerzo.

Un estudio similar al nuestro, pero realizado en población pediátrica⁽⁵⁶⁾, cuyo objetivo fue el de relacionar la desaturación nocturna con parámetros clínicos y en el que se realizó también el 6MWT, concluyó que se puede presentar desaturación

nocturna con unas pruebas de función respiratoria normales. A los pacientes con peor puntuación en los scores de Brasfield, Shwachman-Kulczycki y score de Helbich de TC, baja SatO₂ y PaO₂, bajo peso y talla, puede realizárseles una pulsioximetría nocturna para detectar aquellos sujetos que precisan de oxigenoterapia nocturna.

DESATURACIÓN NOCTURNA, TEST DE LA MARCHA Y OTRAS VARIABLES.

1. FUNCIÓN PULMONAR

En la FQ se ha atribuido la intolerancia al ejercicio a diversos factores como el estado nutricional, la función pulmonar e, incluso, a una posible afectación muscular por el defecto genético.

En nuestro estudio se asoció la desaturación del 6MWT con el %FEV1 del predicho. Estos resultados fueron similares a los de otros trabajos, aunque en estos lo que se relacionó fue con la distancia recorrida en el 6MWT. Así, en el estudio de Martin C et al⁽⁵⁴⁾, ya comentado previamente, que incluyó enfermos con un FEV1 medio de 45% (32-65), el 6MWT se correlacionó con el FEV1, lo que traduce que la capacidad de ejercicio disminuye con el aumento de la limitación al flujo aéreo en adultos con FQ. Este hallazgo es consistente con los resultados de estudios previos que evaluaron el 6MWT en cohortes más pequeñas de adultos con FQ. El estudio de Chetta et al⁽¹⁰⁹⁾ realizado en pacientes con FQ y controles sanos, concluyó que la media \pm ds de la distancia recorrida en la 6MWT era 626 ± 49 m en 25 pacientes adultos con FQ con limitación al flujo aéreo moderada-grave (FEV1 $69 \pm 23\%$ predicho). Mientras que Coloni et al⁽¹¹⁰⁾, en una serie de 109 adultos con FQ pendientes de trasplante pulmonar con una situación funcional muy grave (FEV1 $20 \pm 5\%$ predicho), concluyó que el 6MWT de estos pacientes era 320 ± 90 m.

En el estudio de Martin C et al⁽⁵⁴⁾, tanto el %FEV1 predicho como la SatO2 basal se asociaron en un análisis multivariado con el 6MWT, mientras que otras variables incluyendo la edad, el sexo y el IMC no se asociaron.

El trabajo de Ziegler B et al⁽¹⁰⁷⁾ incluyó a 88 pacientes (43 mujeres y 45 hombres) con edad media de $19,9 \pm 7,2$ años y un %FEV1 medio de $65,4 \pm 28,4\%$. Los autores separaron los pacientes en dos grupos, en función de si existía o no desaturación en el 6MWT de basal a final > 4 . Los resultados de este estudio, mostraron que las SatO2 basal $< 96\%$ junto con FEV1 $< 40\%$ son predictores de desaturación en la prueba de la marcha. Estos resultados son similares a los nuestros donde los pacientes con un %FEV1 \leq de 55% , y una SatO2 basal \leq de 94% medida por gasometría arterial tienen mayor riesgo de desaturación en el 6MWT.

Dos estudios^(67,108) sugieren que un %FEV1 por debajo del 65% del predicho, puede predecir hipoxemia durante el sueño en la FQ. Versteegh FG et al⁽⁶⁷⁾ incluían pacientes de una Unidad de Pediatría, de entre 10 a 22 años con un %FEV1 medio de 57% ($24-111\%$), a los que se les realizaba una prueba de esfuerzo con cicloergómetro y una oximetría nocturna en el pabellón auricular. En dicho estudio, además de encontrar que sólo se producía desaturación nocturna y de la marcha con un %FEV1 $<$ del 65% , también se concluyó que la SatO2 basal $<$ de 94% indicaba mayor riesgo de hipoxemia nocturna. Este punto de corte parece ser muy sensible (la mayoría de los sujetos con FQ con hipoxemia durante el sueño tiene un %FEV1 predicho menor al 65%) pero poco específico. Otros estudios previos, como el de Montgomery et al⁽⁶⁵⁾, sitúan el punto de corte en valores menores (%FEV1 $<60\%$). En nuestro trabajo, se observó una tendencia mayor a la desaturación nocturna en pacientes con FEV1 $<65\%$.

Otro trabajo⁽¹⁰⁰⁾ realizado en población pediátrica, en el que se utilizó pulsioximetría nocturna, y se comparó con población sana, se correlacionó también la SatO2 nocturna $<90\%$ con el FEV1.

2. CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida en la FQ puede verse influida por niveles bajos de oxígeno en sangre⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾. Al analizar la desaturación en el 6MWT y en el estudio del sueño con el apartado de respiratorio del CFQ-R, no hallamos asociación estadística, pero sí con otros apartados del cuestionario como el funcionamiento físico, la imagen corporal y el nivel emocional, con la pulsioximetría nocturna. El cuestionario CFQ-R es una herramienta útil y de fácil aplicación para el estudio de la calidad de vida en los pacientes con FQ, pero no existen estudios previos en los que se hayan comparado la calidad de vida y las desaturaciones. El único trabajo que hace referencia a calidad de vida y oxigenoterapia domiciliaria⁽¹¹²⁾ en pacientes con FQ, mostró que durante un período de 12 meses se mantuvo la asistencia a la escuela y al trabajo en un 83% del grupo tratado con oxígeno, comparado con el 20% de aquellos que no lo utilizaron. En dicho estudio, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.01$). Además, se observó que tanto la calidad del sueño como su duración tienen una correlación con la SatO₂ durante el sueño. Sin embargo, no hubo relación con la mortalidad, las hospitalizaciones o la progresión de la enfermedad. El mantener una mejor saturación de oxígeno durante el sueño, va a suponer que los pacientes tengan un buen descanso nocturno y se encuentren mejor al día siguiente, lo cual se va a ver reflejado en su actividad diaria.

Estudios como el de Kamal Naqvi S et al⁽¹⁰¹⁾ especulan que las alteraciones del sueño pueden alterar la calidad de vida de los pacientes con FQ. En este estudio controlado, realizado en niños y adolescentes con FQ a los que se realizó polisomnografía, los pacientes con FQ con menor actividad y bienestar y mayor fatiga presentaban mayor grado de alteraciones durante sueño. Además, se relacionó el grado de déficit neurocognitivo con la pérdida de sueño, pero no con la hipoxemia nocturna.

3. IMC

La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada aunque variable según los estudios. La detección de la misma debe realizarse mediante la combinación de diferentes métodos, en función de la disponibilidad de los mismos. No obstante, el criterio más sencillo y validado es medir en cada visita el peso y la talla para calcular el IMC y clasificar la desnutrición en criterios absolutos. En adultos, con valores menores a 18,5 kg/m² y en niños, con percentiles del índice de masa corporal menores a 10⁽¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾. Aunque el consenso americano⁽¹¹⁸⁾ sobre el seguimiento de personas adultas con FQ incluye como método de clasificación del estado nutricional el porcentaje de peso ideal (junto con el IMC), parece claro que es mejor emplear el criterio del IMC como recomienda el consenso europeo⁽⁷⁴⁾. Esto es así porque, en hombres, el porcentaje del peso ideal (%PI) sobreestimaría la gravedad de la malnutrición sobre todo en pacientes de talla baja. Además, no está claro qué valor debe considerarse para el peso ideal (a partir de las tablas de referencia poblacionales o del IMC ideal). De hecho, en la Conferencia del año 2005 sobre FQ de Norteamérica se recomendó abandonar el %PI para evaluar la desnutrición en adultos. Así, es mejor utilizar como criterio absoluto de desnutrición valores de IMC menores a 18,5 kg/m²⁽¹¹⁹⁾. Un IMC menor de 18,5 equivaldría a un porcentaje de grasa menor al 10% en varones y menor al 20% en mujeres. El empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar y se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en pacientes con FQ, independientemente del grado de afectación pulmonar. Valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y de 23 kg/m² en hombres se asocian a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV1 mayor al 60%).

La menor tolerancia al ejercicio aeróbico apreciada en muchos enfermos con FQ ha sido atribuida a una nutrición deficiente y a la debilidad muscular. De hecho, se ha relacionado el consumo de oxígeno pico (V'O₂ pico) con el IMC o con la masa

magra corporal⁽¹²⁰⁻¹²¹⁾. Sin embargo, otros autores encuentran resultados más discordantes⁽¹²²⁾.

En nuestro estudio, un porcentaje muy bajo pacientes (10.5%) presentaba desnutrición. Cuando se realizó una distribución de los pacientes según presentaran desnutrición o no, aquellos que presentaban un IMC en rango de desnutrición presentaron mayor desaturación en la prueba de la marcha. Esto puede estar justificado porque los pacientes con desnutrición y bajo peso pueden presentar mayor desgaste de la musculatura respiratoria y de miembros inferiores, y esto se incrementaría con la hipoxemia y la hipercapnia que se puede presentar durante el ejercicio y el sueño.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La desaturación observada en los pacientes adultos con FQ en el 6MWT no predice la desaturación nocturna mostrada en la pulsioximetría. Ello hace necesario realizar pulsioximetría nocturna para detectar los pacientes desaturadores durante la noche, dadas las consecuencias que la hipoxemia nocturna mantenida pueden tener en el desarrollo de hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico.
2. El grado de obstrucción pulmonar, medido por el %FEV1 sobre el teórico y la SatO2 basal en la gasometría, influyen en la desaturación de la prueba de la marcha, siendo los pacientes con %FEV1 \leq de 55% y SatO2 basal \leq de 94% los de mayor riesgo. El 6MWT es un método sencillo, fácil y con escasos costes para medir desaturación e hipoxemia durante el ejercicio, por lo que es conveniente realizarlo en los pacientes con FQ.
3. Los pacientes con FQ que muestran una gasometría arterial con valores de pO2 \leq 75mmHg y de pCO2 \geq 36 mmHg y cierto grado de hiperinsuflación en las pruebas funcionales (%FRC \geq 135%) tienen más probabilidad de presentar desaturaciones nocturnas.
4. La calidad de vida de los pacientes que presentan desaturación nocturna se ve alterada y ello se refleja en la alteración de algunos ítems del cuestionario CFQ-R. La hipoxemia mantenida durante el sueño, puede afectar a la calidad de vida y a otros parámetros clínicos y, al mantenerse en el tiempo, puede desencadenar una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. Se precisan más estudios para valorar la afectación neurocognitiva y de la calidad de vida que pueda producir la hipoxemia mantenida.

5. La desnutrición se asocia a la desaturación en el 6MWT y, por tanto, los pacientes con FQ y desnutrición pueden presentar desaturación con el ejercicio. La malnutrición ocasiona deterioro de la musculatura respiratoria y se asocia con la afectación de la función respiratoria, lo cual disminuye la tolerancia al ejercicio. Por lo tanto, la desnutrición podría considerarse un factor predictor de desaturación en el ejercicio.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Girón Moreno RM, Salcedo Posadas A, Casanova Espinosa A. Antecedentes históricos y epidemiología. En: Girón Moreno RM, Salcedo Posadas A, eds. Fibrosis Quística. Monografías Neumomadrid Vol VIII. Madrid: Ergón; 2005.p. 9-20.
2. Morales P, Sánchez E. Identificación, estructura y expresión del gen CFTR. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Editorial Justim; 2012.p. 29-40.
3. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989; 245(4922):1059-65.
4. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. Int J Biochem Cell Biol. 2014; 52: 47-57.
5. Cant N, Pollock N, Ford RC. CFTR structure and cystic fibrosis. Int J Biochem Cell Biol. 2014; 52: 15-25.
6. Pranke IM, Sermet-Gaudelus I. Biosynthesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Int J Biochem Cell Biol. 2014; 52: 26-38.
7. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña, C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística, Arch Bronconeumol. 2014; 50(4):146-50.

8. Ikpa PT, Bijvelds MJ, de Jonge HR. Cystic fibrosis: toward personalized therapies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 52: 192-200.
9. Cuppens H. Mutaciones en la Fibrosis Quística. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. *Tratado de Fibrosis Quística*. Madrid: Editorial Justim; 2012.p. 49-63.
10. Telleria Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernandez Carvajal I, Blanco Quiros A. Cribado neonatal de la fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 2002; 57(1):60-5.
11. Gartner S, Cobos N, Maya A, Casals T, Séculi J, Asensio O. Cribado neonatal de la fibrosis quística en Cataluña, España. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 25(Suppl):221.
12. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2013 Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2014.www.cff.org.
13. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009; 71(3):250–64.
14. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006; 61(7):627–35.
15. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008; 153(2):S4–S14.

16. Vázquez C, Baranda F. Diagnóstico. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Editorial Justim; 2012.p. 109-24.
17. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. Pediatrics. 1958;23: 545-9.
18. Cantón R, Fernández A. Colonización patogénica broncopulmonar. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Editorial Justim; 2012. p. 97-106.
19. Salcedo A, Navarro M. Manifestaciones clínicas. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Editorial Justim; 2012.p. 149-60.
20. Sánchez M, Villa JR. Estudio funcional. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Editorial Justim; 2012. p. 171-82.
21. Girón RM, Gómez-Punter RM, Vázquez E. Complicaciones pulmonares no infecciosas en la fibrosis quística. En: Solé A, Salcedo A, eds. Manual de Urgencias Médicas en Fibrosis Quística. Valencia. Federación Española de Fibrosis Quística; 2012. p. 33-51.
22. Acuña MA, Martínez MJ. Enfermedad intestinal: fisiopatología, clínica y tratamiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García

- Novo MD, eds. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Editorial Justim; 2012.p. 319-24.
23. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 1996; 335(3):179-88.
24. Maiz L, Antelo C, Baquero F, Cobos N, Morales P, Perez-Frias J, et al. Consenso sobre determinados aspectos de la patología pulmonar en pacientes con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 1999; 35(7):339-44.
25. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. Respir Care. 2009; 54(5):618-27.
26. Simon RH. Cystic Fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. (Internet). Waltham (MA): update; 2011. Disponible en www.uptodate.com
27. Escribano A, Sirvent J. Otras terapias. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Editorial Justim; 2012.p. 277-84.
28. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, Strandvik B, Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2003; 36(5):427-32.
29. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A

- controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(3):229-40.
30. Amin R, Ratjen F. Revisión de los tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. *Tratado de Fibrosis Quística*. Madrid: Editorial Justim; 2012.p. 243-254.
31. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. 3rd, Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(13):1749-56.
32. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3º ed. London; Cystic Fibrosis Trust: 2009.
33. Barrio Gómez de Agüero MI, Martínez Carrasco MC, Antelo Landera C. Tratamiento de la patología respiratoria. En: Girón Moreno RM, Salcedo Posadas A, eds. *Fibrosis Quística. Monografías Neumomadrid Vol VIII*. Madrid: Ergón; 2005.p. 155-73.
34. Treggari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cytic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(9): 751-6.
35. Hoby N. Recent advances in treatment of *Pseudomnas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med*. 2011; 9: 32-9.

36. American Thoracic Society Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166(1): 111-7.
37. Enright PL. The six-minute walk test, Respir Care. 2003; 48(8): 783-5.
38. Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2006; 24(7): 321-54.
39. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. J Pediatr. 1996; 129(3): 362-6.
40. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: 1384-7.
41. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. Rep Civ Aeromed Res Inst US. 1963; 63:1-8.
42. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. Br Med J. 1976; 1(6013): 822-3.
43. Cooper JD, Trulock EP, Trianta Fillou AN, Patterson GA. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorax Cardiovasc Surg. 1995; 109(1): 106-16.
44. Butland RJA, Pang J, Gross ER. Two-, six-, and 12-minute walking test in respiratory disease. Br Med J. 1982; 284(6329): 1607-8.

45. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985; 132(8): 919-23.
46. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S: Six minute walk distance in healthy subjects aged 55–75 years. *Respir Med* 2006; 100(4): 658-65.
47. Gutiérrez-Clavería M, Beroiza T, Cartagenas C, Caviedes I, Céspedes J, Gutiérrez-Navas M et al. Prueba de caminata de los 6 minutos. *Rev Chil Enf Respir* 2009; 25: 15-24.
48. Noonan V, Dean E. Submaximal Exercise. Test: clinical Application and Interpretation. *Phys. Ther.* 2000; 80(8): 780-2.
49. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest.* 1995; 108(2): 452-9.
50. Weill D, Benden Ch, Corris P, Dark J, Davis D, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the pulmonary transplantation council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34(1): 1-15.
51. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J.* 1999; 14(2): 270-4.

52. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(2): 87-93.
53. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20–50 years old. *Respir Med* 2006; 100(9): 1573–8.
54. Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honoré I, Paillasseur JL et al. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respir Med*. 2013; 107(12): 1881-7.
55. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2005; 90(11): 1138-43.
56. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Cakir E. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(8):712-16.
57. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 21(1):CD002769.
58. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119(2): 434-41.
59. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174 (7):803-9.

60. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute-walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001; 17(4):647-52.
61. Bradley S, Solin P, Wilson J, Johns D, Walters EH, Naughton MT. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1999; 116(3): 647-54.
62. De Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal Hypoxia and Sleep Disturbances in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44(11): 1143–50.
63. Villa MP, Pagani J, Lucidi V, Palamides S, Ronchetti R. Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001; 84(1):50-4.
64. Smith DL, Freeman W, Cayton RM, Stableforth DE. Nocturnal hypoxemia in CF: relationship to pulmonary function tests. *Respir Med*. 1994; 88(7):537-9.
65. Montgomery M, Wiebicke W, Bibi H, Pagtakhan RD, Pasterkamp H. Home measurement of oxygen saturation during sleep in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1989; 7(1):29–34.
66. Braggion C, Pradal U, Mastella G. Haemoglobin desaturation during sleep and daytime in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Acta Paediatr*. 1992; 81(12):1002-6.
67. Versteegh FG, Bogaard JM, Raatgever JW, Stam H, Neijens HJ, Kerrebijn KF. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxemia in cystic fibrosis patients. *Eur Resp J*. 1990; 3(1):68-73.

68. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009; 71(6):481-2.
69. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S; Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009; 71(3):250–64.
70. Cano Megías M, González Albarrán O. Diabetes en la fibrosis quística: una entidad diferente. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62(1):38-44.
71. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
72. Lewiecki EM, Watts N, Mc Klung M, Petak S, Bachrak L, Sheperd J, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8):3651-5.
73. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of cystic Fibrosis. Eur Respir J.* 2000; 16(3):464-71.
74. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1(2):51-75.

75. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of 105 patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1958; 96:6–10.
76. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *AJR Am J Roentgenol*. 1980; 134(6): 1195–8.
77. Albi G, Rayón-Aledo JC, Caballero P, Rosado P, García-Esparza E. Fibrosis quística en imágenes. Clasificación de Bhalla para la tomografía computarizada en pacientes pediátricos. *Radiología*. 2012; 54(3):260-68.
78. Folescu TW, Marques Ede A, Boechat MC, Daltro P, Higa LY, Cohen RW. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(1):41-9.
79. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 130(5):1424-32.
80. Sanchís Aldás J, Casan P, Castillo J, Gómez -Mangado N, Palenciano L, Roca J. Normativa SEPAR para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol*. 1989; 25:132- 42.
81. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):1107-36.

82. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993; 16:5-40.
83. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26(2):319-38.
84. Brown R, Slutsky AS. Frequency dependence of plethysmographic measurement of thoracic gas volume. J Appl Physiol. 1984; 57(6):1865-71.
85. Garcia-Rio F, Pino-Garcia JM, Serrano S, Racionero MA, Terreros-Caro JG, Alvarez-Sala R, et al. Comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes in pregnant women. Eur Respir J. 1997; 10(10):2371- 5.
86. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993; 16:41-52.
87. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States; a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. Chest. 2005; 128(4): 2347-54.
88. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998; 4(6):326-31.

89. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR14+ Spain). Arch Bronconeumol. 2010; 46(4):165-75.
90. Castro M, Sanz V, López A, González MI, Villa JR. Calidad de vida en los pacientes con fibrosis quística. An Pediatr. 2009; 71: 59-63.
91. Gaspar I, Oliveira C, Oliveira G, Espíldora F, Escobedo MC, Jimeno R, et al. Síntomas depresivos y ansiosos en pacientes con fibrosis quística: influencia sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Rev Esp Patol Torac. 2012; 24: 159-67.
92. Abbott J. Health-related quality of life measurement in cystic fibrosis: advances and limitations. Chron Respir Dis. 2009; 6(1): 31-41.
93. Klijn PH, Van Stel HF, Quittner AL, Van der Net J, Doeleman W, Van der Schans CP, et al. Validation of the Dutch cystic fibrosis questionnaire (CFQ) in adolescent and adults. J Cyst Fibros. 2004; 3(1):29-36.
94. Wenninger K, Aussage P, Wahn U, Staab D, German cystic fibrosis Questionnaire study group. The revised german cystic fibrosis questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. Qual Life Res. 2003; 12(1):77-85.
95. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2009; 44(8):784-92.

96. Quittner AL, Schechter MS, Rasouliyan L, Haselkorn T, Pasta DJ, Wagener JS. Impact of socioeconomic status, race, and ethnicity on quality of life in patients with cystic fibrosis in the United States. *Chest*. 2010; 137(3):642-50.
97. Quittner AL, Modi A, Wainwright C, Otto K, Kirihaara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic pseudomonas aeruginosa airway infection. *Chest*. 2009; 135(6):1610-8.
98. Havermans T, Colpaert K, Vanharen L, Dupont LJ. Health related quality of life in cystic fibrosis: to work or not to work? *J Cyst Fibros*. 2009; 8(3): 218-23.
99. Stokes DC, McBride JT, Wall MA, Erba G, Strider DJ. Sleep hypoxemia in young adults with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1980; 134(8): 441-3.
100. Van der Giessen L, Bakker M, Joosten K, Hop W, Tiddens H. Nocturnal oxygen saturation in children with stable cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47(11):1123-30.
101. Kamal Naqvi S, Sotelo C, Murry L, Simakajornboon N. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. *Sleep Breath*. 2008; 12(1); 77-83.
102. Chetta A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Olivieri D. The walking capacity assessment in the respiratory patient. *Respiration*. 2009; 77(4): 361-7.

103. Morales-Blanhir JE, Palafox CD, Rosas MJ, García MM, Londoño A, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. J Bras Pneumol. 2011; 37(1): 110-7.
104. Chaouat A, Canuet M, Kraemer JP, Enache I, Ducolone A, Kessler R, et al. Physiological functional tests to evaluate pulmonary arterial hypertension. Rev Mal Respir. 2005; 22: 991-7.
105. Gruet M, Brisswalter J, Mely L et Vallier JM. Use of the peak heart rate reached during six-minute walk test to predict individualized training intensity in patients with cystic fibrosis: Validity and reliability. Arch Phys Med Rehabil 2010; 91(4):602-7.
106. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG. Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis. J Appl Physiol. 2005; 99(3): 1012-8.
107. Ziegler B, Rovedder PME, Oliveira CL, Schuh SJ, Abreu e Silva F, Dalcin PTR. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute-walk test in patients with cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2009; 35 (10): 957-65.
108. Coffey MJ, Fitzgerald MX, McNicholas WT. Comparison of oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis. Chest 1991; 100(3): 659-62.
109. Chetta A, Pisi G, Zanini A, Foresi A, Grzincich GL, Aiello M, et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. Respir Med. 2001; 95(12): 986-91.

110. Coloni GF, Venuta F, Ciccone AM, Rendina EA, De Giacomo T, Filice MJ, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc.* 2004; 36(3): 648-50.
111. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(2): 100-6.
112. Zinman R, Corey M, Coates AL, Canny GJ, Connolly J, Levison H, et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr.* 1989; 114(3): 368-77.
113. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Dobbin CJ, Grunstein RR, Sullivan CE, et al. Subjective sleep quality in cystic fibrosis. *Sleep Med.* 2002; 3(3): 205-12.
114. Balfour-Lynn IM, Primhak RA, Shaw BN. Home oxygen for children: who, how and when? *Thorax.* 2005; 60(1):76–81.
115. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(1):161-6.
116. Pitts J, Flack J, Goodfellow J. Improving nutrition in the cystic fibrosis patient. *J Pediatr Health Care.* 2008; 22(2):137-40.
117. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JH, Van Berkhout FT. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105(4):549-55.

118. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. Chest. 2004; 125:1s-39s.
119. Oliveira G, Oliveira C, Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp. 2008; 23(Supl. 2):71-86.
120. Lands LC, Heigenhauser GJF, Jones NL. Respiratory and peripheral muscle strength in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis. 1993; 147(4):865-9.
121. Mier A, Redington A, Brophy C, Hodson M, Green M. Respiratory muscle strength in cystic fibrosis. Thorax. 1990; 45(10):750-2.
122. Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2005; 39(3):276-80.

CLAVES DE LAS ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Algunas de las abreviaturas corresponden a definiciones en inglés y se han mantenido para conservar la nomenclatura estándar.

ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosín difosfato
ATP	Adenosín trifosfato
ATS	American Thoracic Society
ABPA	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
CI	Corticoide inhalado
Cl ⁻	Cloro
Ca ²⁺	Calcio
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator o proteína reguladora del transporte iónico
DLCO	Difusión de monóxido de carbono
DPN	Diferencia de potencial nasal
DNasa	Dornasa alfa
EGF	Factor de crecimiento epitelial
ERS	European Respiratory Society
Fc	Frecuencia cardiaca
FEV1	Volumen espiratorio forzado en un segundo
FQ	Fibrosis Quística
FR	Frecuencia respiratoria
FRC	Capacidad residual funcional
FVC	Capacidad vital forzada

HbA1c	Hemoglobina glicada
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HI	<i>Haemophilus influenzae</i>
H ₂ O	Agua
IC	Capacidad inspiratoria
Ig	Inmunoglobulinas
IL	Interleuquinas
IV	Intravenoso
K ⁺	Potasio
Na ⁺	Sodio
P	Fósforo
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PaCO ₂	Presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial
REM	Rapid eyes moviment
RV	Volumen residual
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SatO ₂	Saturación de oxihemoglobina
SARM	<i>Staphylococcus aureus resistente a meticilina</i>
SSH	Suero salino hipertónico
TAC	Tomografía axial computarizada
TCAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
TLC	Capacidad pulmonar total
TLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS

	Página.
Figura 1: Modelo molecular del canal de cloro del CFTR.....	8
Figura 2: Esquema del mecanismo molecular del CFTR.....	9
Figura 3: Etapas de la síntesis, transporte y degradación del CFTR.....	10
Figura 4: Clasificación de las mutaciones de la FQ según la estructura y función del CFT.....	11
Figura 5: Mutaciones de clase del CFTR y sus consecuencias funcionales.....	12
Figura 6: Incidencia de Fibrosis Quística en Comunidades Autónomas con programa de cribado neonatal en 2009.....	14
Figura 7: Edad media de supervivencia en pacientes con FQ. 1989-2013.....	15
Figura 8: Algoritmo diagnóstico según consenso de 2006.	16
Figura 9: Algoritmo diagnóstico partiendo del cribado neonatal.....	17
Figura 10: Flujo del moco en la mucosa respiratoria en individuos sanos y en enfermos con FQ.....	20
Figura 11: Papel de CFTR en el transporte de iones transepitelial y la defensa del huésped en las vías respiratorias.....	21
Figura 12: Esquema del recorrido de la prueba de la marcha.....	39
Figura 13: Imagen del Pulsioxímetro modelo PulseOx 7500.....	71
Figura 14: Relación entre la desaturación en el 6MWT y la SatO2 mínima en dicha prueba en los pacientes con FQ.....	87
Figura 15: Representación del índice de desaturación nocturna de los pacientes con FQ.....	90
Figura 16: Representación de la saturación mínima de oxígeno durante el sueño en los pacientes con FQ.....	90
Figura 17: Representación del T90 en los pacientes con FQ.....	91
Figura 18: Relación desaturación nocturna y desaturación en el 6MWT.....	93

Figura 19: Relación entre %FEV1 y desaturación en el 6MWT en los pacientes con FQ.....	95
Figura 20: Relación entre la pO2 en la gasometría arterial y la desaturación en el 6MWT.....	96
Figura 21: Saturación de oxígeno mínima en el 6MWT en función del %FEV1 predicho.....	96
Figura 22: Relación entre desaturación nocturna y sexo.....	104

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS

	Páginas
Tabla 1: Criterios diagnósticos de la FQ (Consenso ECFS 2006).....	19
Tabla 2: Indicaciones para la prueba de la caminata de 6 minutos en la práctica clínica y su grado de recomendación.....	36
Tabla 3: Valores medios y ecuaciones de referencia de la distancia recorrida durante el 6MWT en sujetos adultos normales.....	41
Tabla 4: Categorías diagnósticas de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según los resultados de la sobrecarga oral de glucosa (OGTT). <i>North American CF Consensus Conference 2010</i>	58
Tabla 5: Criterios diagnósticos de ABPA en pacientes con FQ.....	60
Tabla 6: Sistema de puntuación clínica de Shwachman–Kulczycki.....	62
Tabla 7: Sistema de puntuación radiológica de Brasfield.....	63
Tabla 8: Sistema de puntuación de Bhalla modificado.....	65
Tabla 9: Distribución de genotipos de los pacientes con FQ.....	79
Tabla 10: Características clínicas de los pacientes del estudio.....	81
Tabla 11: Valores medios de la gasometría arterial basal.....	82
Tabla 12: Pruebas funcionales de los pacientes del estudio.....	83
Tabla 13: Nivel de ocupación de los pacientes con FQ.....	84
Tabla 14: Puntuaciones medias en los apartados del CFQ-R.....	85
Tabla 15: Frecuencia de desaturación en la prueba de la marcha.....	86
Tabla 16: Puntuaciones medias de la saturación de oxígeno en cada minuto de la prueba de la marcha.....	86
Tabla 17: Valores medios de la prueba de la marcha y de los valores teóricos.....	88
Tabla 18: Relación entre la distancia recorrida y la desaturación en el 6MWT en los pacientes con FQ.....	88
Tabla 19: Frecuencia de desaturación nocturna.....	89

Tabla 20: Valores medios de la pulsioximetría nocturna.....	89
Tabla 21: Relación desaturación nocturna y desaturación en el 6MWT.....	92
Tabla 22: Relación entre valores de la gasometría y desaturación en el 6MWT.....	94
Tabla 23: Relación de las pruebas funcionales respiratorias y la desaturación en el 6MWT.....	97
Tabla 24: Relación de los parámetros del cuestionario CFQR y la desaturación en el 6MWT.....	98
Tabla 25: Variables clínicas y desaturación en el 6MWT.....	99
Tabla 26: Relación entre valores de la gasometría y desaturación nocturna.....	100
Tabla 27: Relación de las pruebas funcionales respiratorias y la desaturación nocturna.....	101
Tabla 28: Relación de las puntuaciones del CFQ-R y la desaturación nocturna.....	103
Tabla 29: Relación entre desaturación nocturna y sexo.....	104
Tabla 30: Relación entre variables clínicas y desaturación nocturna.....	105



ANEXOS

ANEXO I: Cuestionario de calidad de vida CFQ-R para pacientes con FQ.

<div style="display: inline-block; text-align: right;"> Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante) <small>CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED</small> </div>																							
<p>Entender el impacto de su enfermedad y tratamientos en su vida diaria puede ayudar a los médicos a monitorear su salud y ajustar sus tratamientos apropiadamente de ser necesario. Por esta razón, este cuestionario fue específicamente desarrollado para personas que padecen de fibrosis quística. Gracias por completar este cuestionario.</p> <p>Instrucciones: Las siguientes preguntas son acerca de su estado de salud actual, tal cual usted lo percibe. Esta información nos ayudará a entender como usted se siente diariamente.</p> <p>Por favor conteste todas las preguntas. ¡No hay respuestas correctas ni incorrectas! Si no sabe que contestar, seleccione la alternativa que más se parezca a su situación.</p>																							
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <div style="background-color: #007bff; color: white; padding: 5px; border: 1px solid black; margin-bottom: 10px;"> Sección I. Datos Demográficos </div> <p>A. ¿Fecha de nacimiento? Fecha <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="text-align: center; font-size: 8px;">Día</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">Mes</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">Año</td><td colspan="3"></td></tr></table></p> <p>B. Sexo <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino</p> <p>C. En las pasadas dos semanas, ¿ha estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) o trabajo por razones no relacionadas a su salud? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>D. Estado Civil <input type="checkbox"/> Soltero / nunca casado(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Viudo(a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Separado(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) de nuevo <input type="checkbox"/> Con un compañero(a)</p> <p>E. ¿Cuál de las siguientes alternativa describe mejor su origen étnico? (por favor seleccione todas las que apliquen) <input type="checkbox"/> Español <input type="checkbox"/> Cubano(a) <input type="checkbox"/> Mexicano(a) <input type="checkbox"/> Colombiano(a) <input type="checkbox"/> Argentino(a) <input type="checkbox"/> Salvadoreño(a) <input type="checkbox"/> Nicaragüense <input type="checkbox"/> Venezolano(a) <input type="checkbox"/> Puertorriqueño(a) <input type="checkbox"/> Ecuatoriano (a) <input type="checkbox"/> Otro(a) (especifique) _____</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>F. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe su raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen) <input type="checkbox"/> Blanco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Mulato <input type="checkbox"/> Indio <input type="checkbox"/> Asiático <input type="checkbox"/> Magrebi <input type="checkbox"/> Otro (especifique) _____</p> <p>G. Nivel de educación <input type="checkbox"/> Algo de educación básica (Educación General Básica, Educación Primaria o menos) <input type="checkbox"/> Educación secundaria obligatoria (o Bachillerato) <input type="checkbox"/> Algo de universidad <input type="checkbox"/> Título de universidad <input type="checkbox"/> Formación Profesional</p> <p>H. ¿Cuál de las siguientes opciones mejor describe su estado de estudios o a qué se dedica? <input type="checkbox"/> Asiste a la escuela / colegio fuera del hogar <input type="checkbox"/> Toma cursos en el hogar (formación a distancia) <input type="checkbox"/> Busca trabajo <input type="checkbox"/> Trabaja a tiempo completo o parcial (en el hogar o fuera de éste) <input type="checkbox"/> Ama de casa a tiempo completo <input type="checkbox"/> No estudia o trabaja debido a su estado de salud <input type="checkbox"/> No trabaja por otras razones</p> </div> </div>							Día	Mes	Año														
Día	Mes	Año																					
<p><small>Para ser completado por el administrador:</small></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> Fecha <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="text-align: center; font-size: 8px;">Día</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">Mes</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">Año</td><td colspan="3"></td></tr></table> </div> <div> # Centro <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></td></tr></table> (Opcional) </div> <div> Iniciales del Paciente <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="text-align: center; font-size: 8px;">N</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">N</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">A</td></tr></table> </div> <div> # Paciente <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> </div> </div>							Día	Mes	Año								N	N	A				
Día	Mes	Año																					
N	N	A																					
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ©Quittner & Perwien, 2001 CFQ-R Adolescente / Adulto, Versión en Español 1.0 Página 1 </div>																							

CFQ-R **Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)**
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Sección II. Calidad de Vida

Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.

Durante las pasadas dos semanas, cuanta dificultad ha tenido:

	Mucha dificultad	Alguna dificultad	Un poco de dificultad	Ninguna dificultad
1. Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Caminando tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Subiendo escaleras.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Subiendo escaleras tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y en las pasadas dos semanas, indique con qué frecuencia:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
6. Se sintió bien.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Se sintió preocupado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Se sintió inútil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Se sintió cansado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Se sintió con mucha energía.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Se sintió agotado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Se sintió triste.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor rodee con un círculo el número correspondiente a su respuesta. Por favor escoja una sola respuesta para cada pregunta.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:

13. ¿Hasta que punto tiene dificultad al caminar?
 1. Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse
 2. Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa
 3. No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente
 4. Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho
14. ¿Cómo se siente con respecto al comer?
 1. Sólo pensar en comida le causa malestar
 2. No disfruta al comer
 3. Algunas veces disfruta al comer
 4. Siempre disfruta al comer
15. ¿Hasta qué punto los tratamientos le hacen su vida diaria más difícil?
 1. Nada en lo absoluto
 2. Un poco
 3. Moderadamente
 4. Mucho

Para ser completado por el administrador:

Fecha

Día		Mes		Año	

Centro

--	--	--	--	--	--

(Opcional)

Iniciales del Paciente

N	N	A	

Paciente

--	--	--	--	--	--

CFQ-R **Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)**
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

16. ¿Cuánto tiempo le dedica cada día a sus tratamientos?
1. mucho tiempo
 2. algo
 3. poco
 4. casi nada
17. ¿Qué grado de dificultad le supone para usted hacer los tratamientos (incluyendo medicamentos) cada día?
1. Nada en lo absoluto
 2. Un poco
 3. Moderadamente
 4. Mucho
18. ¿Cómo piensa que es su salud en este momento?
1. Excelente
 2. Buena
 3. Más a menos
 4. Mala

Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.

Pensando en su salud durante las pasadas dos semanas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases.

	Muy cierto	Mayormente cierto	Mayormente falso	Muy falso
19. Tengo dificultad en recuperarme después de hacer esfuerzos físicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Tengo que limitar mis actividades físicas como correr o practicar deportes.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Tengo que obligarme a comer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Tengo que quedarme en casa más de lo que quisiera.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Me siento cómodo hablando sobre mi enfermedad con otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Pienso que estoy muy delgado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pienso que me veo diferente en comparación con otros(as) de mi edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Me siento mal con respecto a mi apariencia física.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. La gente teme a contagiarse de mí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Me reúno con mis amigos a menudo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pienso que mi tos molesta a los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Me siento cómodo(a) saliendo por la noche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Me siento solo a menudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Me siento(a) saludable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Me resulta difícil hacer planes para el futuro (por ejemplo, ir a la universidad, matrimonio, etc.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para ser completado por el administrador:

Fecha

--	--	--	--	--	--

Día Mes Año

Centro

--	--	--	--	--	--

(Opcional)

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

N N A

Paciente

--	--	--	--	--	--

CFQ-R **Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)**
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Pensando en su salud durante las pasadas dos semanas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases.

34. Llevo una vida normal Muy cierto Mayormente cierto Mayormente falso Muy falso
☐ ☐ ☐ ☐

Sección III. Escuela, Trabajo, o Actividades Diarias

Por favor seleccione el número o la alternativa correspondiente a su contestación.

35. ¿Durante las dos semanas pasadas, hasta qué punto tuvo dificultad para mantenerse al día en su trabajo escolar, profesional, o en otras actividades diarias?

1. No ha tenido dificultad en mantenerse al día
2. Ha podido mantenerse al día aunque se le ha hecho difícil
3. Se ha atrasado
4. No ha podido hacer estas actividades en lo absoluto.

36. ¿Durante las últimas dos semanas, con qué frecuencia estuvo ausente de la escuela, trabajo, o no pudo completar sus actividades diarias por culpa de su enfermedad o sus tratamientos?

- ☐ Siempre ☐ Con frecuencia ☐ Algunas veces ☐ Nunca

37. ¿Con qué frecuencia le impide a usted la fibrosis quística alcanzar sus metas en los estudios, en el trabajo o respecto a otros objetivos personales?

- ☐ Siempre ☐ Con frecuencia ☐ Algunas veces ☐ Nunca

38. ¿Con qué frecuencia le impide la fibrosis quística salir de su casa para hacer actividades cotidianas como, por ejemplo, ir de compras o ir al banco?

- ☐ Siempre ☐ Con frecuencia ☐ Algunas veces ☐ Nunca

Sección IV. Dificultades con los Síntomas

Por favor seleccione la alternativa correspondiente.

Durante las pasadas dos semanas:

39. Ha tenido dificultad para aumentar de peso Bastante Algo Poco Nunca
☐ ☐ ☐ ☐

40. Ha estado congestionado(a) ☐ ☐ ☐ ☐

41. Ha tosido durante el día ☐ ☐ ☐ ☐

42. Ha tenido que expectorar mucosidad ☐ ☐ ☐ ☐

Pase a la pregunta 44

43. Su mucosidad ha sido mayormente:

- ☐ Transparente ☐ Transparente a amarilla ☐ Amarillosa-verdosa ☐ Verde con muestras de sangre ☐ No sé

Indique con qué frecuencia en las pasadas dos semanas:

44. Ha presentado pitos al respirar Siempre A menudo A veces Nunca
☐ ☐ ☐ ☐

Para ser completado por el administrador:

Fecha

Día	Mes	Año			

Centro

--	--	--	--	--	--

(Opcional)

Iniciales del Paciente

N	N	A	

Paciente

--	--	--	--	--	--

CFQ-R **Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)**
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Indique con qué frecuencia en las pasadas dos semanas:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
45. Ha tenido dificultad al respirar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Se ha despertado durante la noche porque estaba tosiendo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Ha tenido problemas de gases (flatulencia).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Ha tenido diarrea.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Ha tenido dolor abdominal.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Ha tenido falta de apetito.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor asegúrese que todas las preguntas han sido contestadas.

¡Gracias por su cooperación!

Para ser completado por el administrador:

Fecha

--	--	--	--	--	--	--	--

Día Mes Año

Centro

--	--	--	--	--	--

(Opcional)

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

N N A

Paciente

--	--	--	--	--	--

ANEXO II: Aprobación del comité ético de investigación clínica (CEIC) del H.U. de La Princesa



Hospital Universitario
de La Princesa

Comunidad de Madrid

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Madrid, a 2 de octubre de 2012

El **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 27-09-12 (acta 17/12) evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: Correlación entre desaturación nocturna y test de la marcha en pacientes adultos con fibrosis quística.

Nº de Registro: PI-646

Investigador principal: Rosa Mar Gómez (Servicio de Neumología)

Ponentes: D. Ochoa, E. Alday

Decisión tomada: Aprobación (27-09-12)

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que tanto el proyecto de investigación como la hoja de información al paciente son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de la Princesa.

NOTA: Según respuesta a las aclaraciones del investigador principal y dado que según nos indican se trata de una prueba clínica habitual, ya no sería necesaria ni conformidad ni compromiso de enfermería.


Fdo: Dra. Mª del Mar Ortega Gómez
Secretaria del C.E.I.C

ANEXO III: Consentimiento informado a los pacientes del estudio.

Documento de información y consentimiento informado escrito para los pacientes participantes en el estudio: CORRELACIÓN ENTRE DESATURACIÓN NOCTURNA Y TEST DE LA MARCHA EN PACIENTES ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA.

Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa (c/Diego de León 62, 28006 Madrid).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Estimado paciente:

Actualmente, estamos llevando a cabo un estudio que pretende evaluar el nivel de oxígeno en la sangre durante la prueba de la caminata de los 6 minutos. En algunos trabajos se ha visto que esta bajada de la cantidad de oxígeno se puede relacionar con la bajada de oxígeno que puede producirse mientras dormimos, por ello se le realizará también una medición del nivel de oxígeno mientras duerme en su domicilio. Le pedimos su colaboración en este proyecto, en el que además se le pedirá que rellene un cuestionario sobre su calidad de vida, se recogen algunos de sus antecedentes personales y se realizará una medición del nivel de oxígeno en sangre mediante una muestra de sangre arterial. El presente estudio respeta las recomendaciones éticas internacionales de la declaración de Helsinki. Usted recibirá asistencia sanitaria convencional.

En qué consiste:

Los objetivos de este proyecto son:

- Determinar, si en pacientes adultos con fibrosis quística (FQ), un nivel de oxígeno bajo ($\text{SatO}_2 \leq 90\%$) medido por un aparato que se denomina pulsioxímetro, durante la prueba de marcha de los 6 minutos puede predecir que se produzca también un nivel bajo de oxígeno mientras se duerme.

- Valorar si existe una relación entre el nivel bajo de oxígeno (desaturación) en la prueba de la marcha de los 6 minutos con unos valores más bajos de función pulmonar, peor puntuación en el cuestionario de calidad de vida (CFQ-R) y menor índice de masa corporal (IMC).

- Valorar si existe una relación entre el nivel bajo de oxígeno (desaturación) mientras duermes con valores más bajos de función pulmonar, peor puntuación en el cuestionario de calidad de vida (CFQ-R) y menor IMC.

Cómo se realiza:

Usted acude a la visita programada de revisión y además de las pruebas realizadas en la práctica habitual, se le hará una determinación en sangre del nivel de oxígeno, una prueba de la marcha de los 6 minutos que consiste en caminar este tiempo con un aparato (pulsioxímetro) que mide el nivel de oxígeno en sangre, y se le entregará un pulsioxímetro que se colocará en un dedo y medirá el nivel de oxígeno mientras duerme para que lo utilice esa noche. Con ello, obtendremos información sobre su nivel de oxígeno en situación de reposo, durante el ejercicio y durante el sueño.

Que más debe saber:

Debe saber que usted no obtendrá beneficio alguno por su participación en este estudio y que su participación en el proyecto es altruista, por lo que no recibirá ninguna compensación económica ni de ningún otro tipo por su colaboración. Además, su colaboración es plenamente voluntaria, lo que significa que podrá retirar su consentimiento y dejar de participar en el estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con el equipo médico que le atiende ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Sus datos personales como participante del estudio se mantendrán bajo estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal).

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Se podrá poner en contacto con nosotros llamando al teléfono de la centralita del H. U. La Princesa, 915-202200. Desde allí solicite que le pongan en contacto con el servicio de Neumología y pregunte por la Dra. Gómez Punter, Neumólogo responsable del proyecto. Le atenderemos con mucho gusto.

Según la ley 3/2005 del 7 de marzo sobre el consentimiento informado, usted tiene derecho a dar o no el consentimiento informado para el siguiente trabajo y a recibir toda la información en relación con el estudio. Tendrá los derechos y obligaciones previsto en la ley 3/2005, en la ley 4/1986 de 25 de abril, general de sanidad, en la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y demás disposiciones que sean de aplicación.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Yo, (nombre y apellidos) _____

- He leído la hoja informativa que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. _____

que me ha explicado el objeto del estudio.

He comprendido que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme del mismo cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento a la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales con respeto al anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación. Recibiré una copia firmada de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Firma del paciente _____ Fecha:

Firma del investigador _____ Fecha

Madrid, a _____ de _____ de 20__.